Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. K. Betke

Ein Fall von konnatalem Myxödem und Kropf nach thyreostatischer Behandlung der Mutter während der Gravidität

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ragnhild Schempp
aus Stuttgart

1964

7890

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. K. Betke

Ein Fall von konnatalem Myxödem und Kropf nach thyreostatischer Behandlung der Mutter während der Gravidität

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ragnhild Schempp
aus Stuttgart

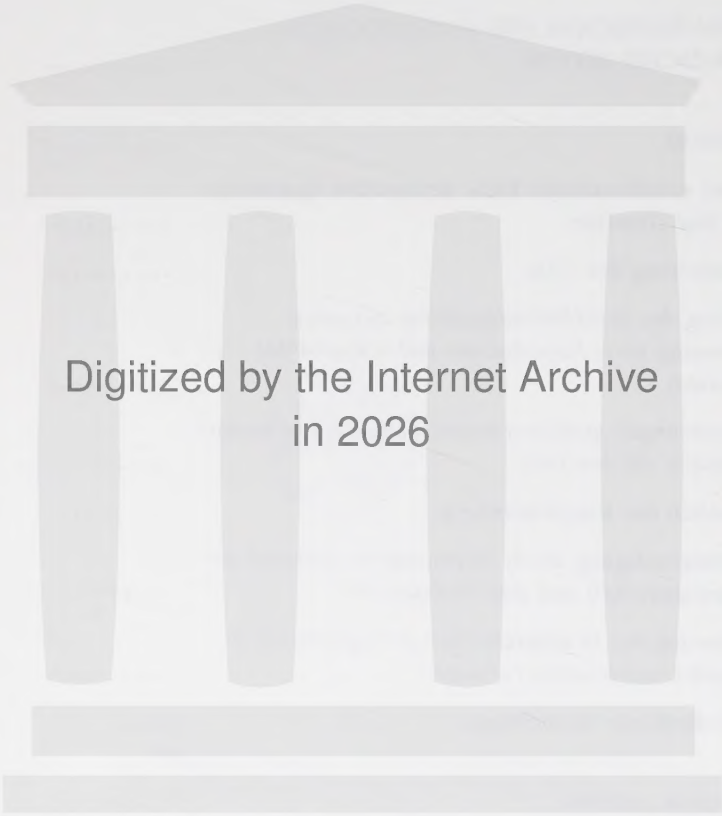
1964

Dekan: Prof. Dr. Heinrich HARMS
1. Berichterstatter: Doz. Dr. Albrecht KOSSEL
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Klaus BETKE

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG - Medikamentöse kindliche Schädigungsmöglichkeiten	1
KRANKENGESCHICHTE UND PATHOLOGISCH-ANATOMISCHER BEFUND	2
DISKUSSION	8
Bisher veröffentlichte Fälle konnatalen Myxödems und ihre Ursachen	8
Besprechung des Falls	9
Bildung des Schilddrüsenhormons und seine Steuerung beim Erwachsenen und während der Fötalzeit	11
Auswirkungen gestörten mütterlichen Schilddrüsenhaushalts auf den Foet	13
Ursachen der Kropfentstehung	13
Fruchtschädigung durch Thyreostatika während der Schwangerschaft und ihre Pathogenese	16
Diskussion der in unserem Fall pathogenetisch in Betracht kommenden Faktoren	21
Abschließende Betrachtung	24
ZUSAMMENFASSUNG	25
ANHANG - Tabellen zum Text Seite 21 - 23 (Faltblätter) zwischen	26/27
LITERATURVERZEICHNIS	27
Lebenslauf	


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547601_0037

EINLEITUNG

Medikamentöse kindliche Schädigungsmöglichkeiten

Die Möglichkeiten schwerer kindlicher Schädigungen nach Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft wurde in den letzten Jahren in den Mittelpunkt des Interesses von Öffentlichkeit und Ärzteschaft gerückt, als bekannt wurde, daß ein als harmlos geltendes Schlafmittel, das Thalidomid, eventuell auch ein anderes Beruhigungsmittel, das Meclizin, Ursache einer grossen Zahl von Mißbildungen waren. Auch andere Arzneimittel werden für das Auftreten von kindlichen Mißbildungen bei Anwendung während der Frühschwangerschaft verantwortlich gemacht, z.B. Cytostatica, wie Urethan, Stickstofflost und Aminopterin, ferner Chinin, Salvarsan und Ergotamin (siehe bei Keller und Wiskott/74). Der pathogenetische Wirkungsmechanismus ist noch nicht im einzelnen geklärt und wahrscheinlich jeweils verschieden, offenbar besteht jedoch in bestimmten Stadien der Embryonalentwicklung besondere Empfindlichkeit toxischen Einwirkungen gegenüber.

Weniger bekannt, da weniger augenfällig, sind Arzneimittelschädigungen während der Fötalzeit. Immerhin wird auch in diesem Entwicklungsabschnitt mit erhöhter Empfindlichkeit des fötalen gegenüber dem mütterlichen Organismus zu rechnen sein.

Die Zusammenhänge werden undurchsichtig, wenn neben direkter toxischer Arzneimittelwirkung ein Eingriff in das mütterliche Stoffwechselgefüge, etwa auf hormonellem Wege, als Schädigungsmoment in Frage kommt. Schwierigkeiten in der Beurteilung ergeben sich besonders insofern, als gewöhnlich in solchen Fällen die Grundkrankheit der Mutter an sich schon die Entwicklung der Frucht beeinträchtigen kann.

Durch die Beobachtung eines jungen Säuglings mit den beim Neugeborenen sehr seltenen Symptomen eines Myxödems, dessen Mutter während der vorausgegangenen Schwangerschaft Thyreostatica eingenommen hatte, wie die Anamnese ergab, wurden wir veranlaßt, Gegebenheiten und Folgerungen eines solchen Falles näher zu prüfen.

KRANKENGESCHICHTE UND PATHOLOGISCH-ANATOMISCHER BEFUND

Das Kind Norbert H. wurde am 28. 11. 59 von einer Ortschaft am Fuße der mittleren Alb in schwerkrankem Zustand in die Universitätskinderklinik eingeliefert.

Die Anamnese ergab, daß das 11 Tage alte Kind nach ungestörtem Schwangerschaftsverlauf zum errechneten Termin mit einem Geburtsgewicht von 3750 g zu Hause geboren wurde. Nach der Geburt, die ohne Komplikationen verlaufen war, hatte das Kind sofort geschrien. Als Besonderheit war zunächst bemerkt worden, daß die Zunge ungewöhnlich groß war; sonst erschien das Neugeborene normal.

Während der nächsten Tage fiel auf, daß der Knabe sehr ruhig war und viel schlief, sogar während des Stillens. Am zweiten bis dritten Lebenstag wurde erstmals eine Gelbfärbung der Haut festgestellt, welche sich während der nächsten Tage vertiefte. Die Lethargie blieb bestehen. Der Nabel war am 7. Tag abgefallen, die Wunde blieb zunächst trocken. Am 11. Tag begann sie jedoch zu bluten, gleichzeitig kam es zu Durchfällen, das Kind nahm nichts mehr zu sich. Dies veranlaßte erstmals eine Vorstellung bei der Hausärztin, welche den Säugling sofort in die Klinik einwies.

Die Ermittlungen über die Familienvorgeschichte ergaben an Auffälligem, daß die Mutter des Kindes angeblich seit mehreren Jahren an Hyperthyreose litt und deshalb von der Hausärztin seit längerer Zeit, auch während der Schwangerschaft, Thyreostatica erhalten hatte. Unser Patient war das 4. Kind der Mutter. Zwei Brüder, 14 und 15 Jahre alt, boten anamnestisch nichts Besonderes; eine Schwester von 4 Jahren hatte bei der Geburt eine ungewöhnlich große Zunge gehabt. - Über Erkrankungen an Tuberkulose, Geistes- und Nervenkrankheiten sowie über Stoffwechselerkrankungen, abgesehen von dem erwähnten Schilddrüsenleiden der Mutter, war in der Familie nichts bekannt.

Bei der Aufnahme in die Klinik war das Kind völlig apathisch, es wies sehr starken Ikterus rotgelber Tönung, und - vor allem im Gesicht und an den Extremitäten - eine Cyanose auf. Der Gesichtsausdruck war myxödematös; im halb geöffneten Mund wurde, ganz vorn liegend, die große Zunge sichtbar. Die Atmung war erschwert. Das Gewicht betrug 3200 g.

Der Kopf zeigte normale Konfiguration; die große Fontanelle war 2 x 2 cm weit, nicht gespannt. Nase und Ohren fanden sich frei von Sekret. Die Mundhöhle lief nach hinten sehr eng zu, die Zunge war am Zungengrund stark verdickt. Am Hals wurde eine Struma von Klein-Hühnereigröße palpiert. Lymphknoten waren nicht zu tasten. Der Thorax war seitengleich beatmet, die Perkus-

sion und Auskultation von Herz und Lunge ergab keinen pathologischen Befund. Die Haut des Abdomen war sehr trocken, von vermindertem Turgor, der Nabel blutig, ohne Sekret, darunter ließ sich ein bohnengroßes Infiltrat tasten. Die Leber fühlte sich derb an, ihr Rand kam 3 Querfinger unter dem Rippenbogen hervor. Der Milzrand wurde einen Querfinger unter dem Rippenbogen palpiert. Das Genitale war außerlich unauffällig. - Eine ins Einzelne gehende Untersuchung auf weitere Symptome einer Hypothyreose wurde mit Rücksicht auf den schwerkranken Zustand des Kindes nicht vorgenommen.

Es wurde sofort eine Dauertropfinfusion mit Traubenzucker, Biofundol, Reverin und Penicillin angelegt, daneben wurden Kreislaufmittel verabreicht und Sauerstoff zugeführt. Gegen die mutmaßliche Hypothyreose wurde eine Behandlung mit 2mal 1/2 Tablette Thybon eingeleitet. Trotz dieser Maßnahmen trat nur eine vorübergehende Besserung ein, der Ikterus nahm eher zu. Die Apathie blieb bestehen. Die BKS ergab einen Wert von 8/19, die Temperatur schwankte zwischen 36 und 37°C.

Am folgenden Tag traten Regulationsstörungen der Atmung auf, es kam zu Blutungen aus Mund und Nase. Da die Fontanelle jetzt stark gespannt war, wurde eine Lumbalpunktion ausgeführt; der Liquor war trüb, gelb und blutig; die Zellzahl betrug 400 000/3, die Erythrocytenzahl 90 000; es fanden sich Bakterien (Kokken und Stäbchen). Das Körpergewicht betrug jetzt 3520 g. Die Bestimmung der Alkalireserve ergab einen Wert von 39,5 Vol. %. - Gegen Abend verschlechterte sich das Befinden laufend, es kam zu Atemstillstand. Nach länger dauernder künstlicher Beatmung trat Herzstillstand ein.

Die abschließende klinische Diagnose wurde auf septischen Ikterus, Nabelinfekt und eitrige Meningitis, Myxödem und Struma gestellt.

Im Pathologischen Institut der Universität wurde eine Sektion vorgenommen; das Protokoll sei im folgenden auszugsweise wiedergegeben:

Äußere Besichtigung:

Leiche eines 12 Tage alten Säuglings von 53 cm Länge und 3800 g Gewicht. Haut gelblich-grünlich verfärbt, sehr trocken, etwas schilfernd, teigig anzufühlen. Kopfbehaarung spärlich. Stark geschwollene, schwer zu öffnende Lider. Etwas eingesunkene Nasenwurzel, aufgeworfene Nasenlöcher, Die Lippen sind wulstig, die Zunge groß und dick, in die Mundspalte ragend. Der Hals ist auffallend kurz. An seiner Vorderseite findet sich dicht unterhalb des Kehlkopfes beidseits von der Mittellinie eine etwa 4 x 3 cm große Anschwellung. Das normale Relief wird dadurch völlig aufgehoben. Der Halsumfang beträgt maximal 21 cm. Kleiner Brustkorb. Aufgetriebener Leib mit seitlicher Ausladung. Nabel trocken; die Umgebung erscheint unauffällig. Etwas plumpe kurze Glieder.

Innere Besichtigung:

Schädel: Die Fontanellen sind etwas gespannt, offen, die große Fontanelle mißt 3 x 2 cm. Pachy- und Leptomeninx intakt, gelblich-hellgrünlich verfärbt. Sinus zartwandig, glatt. Im Bereich der Stirnpole finden sich flächenhafte subdurale Blutungen. Gehirn mit großem Furchungsrelief. Der subpiale Raum ist fast gleichmäßig von etwas zähem, gelblich-grünlichem Material erfüllt. Hirnrinde gehörig breit, scharf vom Mark abgesetzt. Seitenventrikel nicht erweitert, Ependym zart. Liquor gelblich, etwas trüb. Kleinhirn mit geringem Druckkonus. Die Hypophyse ragt aus der etwas erweiterten Sella in Größe eines halben Kirschkerns heraus, sie mißt 12 mm in der Breite, 6 mm in der Höhe und 8 mm im sagittalen Durchmesser. Die angeschlagenen Nebenhöhlen des Schädels sind trokken.

Brusthöhle: Knochenknorpelgrenzen scharf abgesetzt. Thymus 3 x 1 cm groß, graugelbliche Schnittfläche, keine Blutungen; das Gewicht liegt mit 9 g im unteren Bereich der Norm. Herzbeutel zart, kein Erguß. Herz nicht vergrößert, Gewicht 22 g, von schlaffer Konsistenz. Die Wand ist nirgends verdickt. Endokard und Klappenapparat zart und intakt. Foramen ovale weit offen, Ductus Botalli geschlossen. Die Pleura der Lungen ist im Bereich der Unterlappen matt und stumpf, mit zarten, grauen, fetzigen, nicht abstreifbaren Auflagerungen. Die Pleurahöhlen enthalten keinen Erguß. Das Gewicht der Lungen beträgt 100 g, sie sind auf den hinteren Abschnitten vermehrt saft- und bluthaltig, auf der Schnittfläche körnig, verfestigt, von graubräunlicher Farbe. Bronchien stellenweise gerötet, peripher mit weißlichem eitrigem Schleim ausgefüllt.

Bauchsitus: Die Nabelgefäße der vorderen Bauchwand sind mit unauffälligen Thromben gefüllt. Darmschlingen gebläht. Serosa spiegelnd und glatt, kein Erguß. Die Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger, sie ist vergrößert, braunrot, die Schnittfläche vermehrt safthaltig mit deutlicher Läppchenstruktur. Milz von 11 g Gewicht, zerfließlicher Schnittfläche. Magen etwas erweitert. Duodenum gerötet und gallig imbibiert. Die Nebennieren wiegen 8 g, sie sind etwas vergrößert, die Rinde fetthaltig, das Mark graurötlich, zerfließlich. Die Rinde der Nieren ist schmal und unscharf vom Mark abgesetzt. Der Dünndarm ist richtig weit, die Blutfüllung verstärkt. Kräftig entwickelte Peyersche Plaques im Ileum. Dickdarm o.B. Im Mesenterium zahlreiche, bis linsengroße Lymphknoten.

Halsorgane: Übergroße plumpe Zunge mit gehörigem Oberflächenrelief und punktförmigem Foramen caecum. Deutliches Ödem der Glottis. Trachea und Ösophagus stenosiert durch eine in der dorsalen Mittellinie sich fast berührende, ringförmige Schilddrüsenvergrößerung. Die Schnittfläche zeigt einen feuchten Kolloidglanz, hin und wieder werden angeschnittene, bis erbsgroße Cysten sichtbar, die klare, helle Flüssigkeit enthalten.

Die großen Gefäße sind richtig weit, ihre Intima zart.

Die untere Femurepiphysenlinie ist glatt, nicht verbreitert; Knochenmark rot.

Mikroskopischer Befund: Herzmuskel: Das Zwischengewebe erscheint gering verbreitert, etwas ödemisiert, es nimmt einen geringen basophilen Farbton an. Eine ausgesprochene interstitielle Fibrose wird nicht gefunden. Mit Scharlachrot und Perjodsäure-Schiff lassen sich keine krankhaften Fett- bzw. Schleimablagerungen nachweisen. Leber: Regelhafter Aufbau. Starke Erweiterung der Sinus. Schwellung und feintropfige Verfettung der Kupfferschen Sternzellen. Interstitielles Bindegewebe nicht verbreitert. - Milz: Sehr blutreich. Kleine Follikel. - Hypophyse: Massenzunahme ausschließlich durch Vergrößerung des Vorderlappens bedingt. Hinterlappen von üblicher Größe und normalem histologischem Aufbau. Im Vorderlappen sind die chromophilen Zellen relativ vermindert, chromophobe und acidophile Zellen erscheinen vermehrt. Die Eosinophilen liegen verstreut, sie sind eher etwas klein, gut begrenzt, die Kerne rund und sehr dicht. Die Basophilen liegen gelegentlich in dichteren Gruppen, sie sind größer, scharf begrenzt, mit deutlich abgesetztem gut färbbarem Kern. - Schilddrüse: Gehörige Septierung. Das Parenchym besteht aus schmalen, überwiegend soliden Komplexen, das Epithel ist niedrig, nur andeutungsweise ist eine Eröffnung der Follikel erkennbar. Kolloid läßt sich nirgends feststellen. Starke Gefäßfüllung. Bindegewebe unauffällig. Keine Entzündung. - Thymus: gehörig gelappt. Sehr reichlich Hassal'sche Körperchen mit bereits fortgeschrittener Hyalinisierung. - Nebenniere: sehr starke Lipoidspeicherung der Rinde. Einzelne Schichten gut ausgebildet. - Hoden: ausschließlich solide Epithelzapfen, Lumina der Hodenkanälchen nicht darstellbar. Interstitielles Bindegewebe unauffällig. - Haut: Epithel, Haarbälge und Drüsen bieten normales Verhalten. Corium geringgradig verbreitert, ohne auffällige Basophilie. Die Bindegewebssepten des subkutanen Fettgewebes sind geringgradig verbreitert. - Knochen: Zone des wuchernden Knorpels nicht verbreitert, ruhender Knorpel unauffällig. Die Grenze gegen den Knochen ist scharf abgesetzt. Vereinzelte ruhende Knorpelinseln zwischen hypertrophischen Knorpelzellen. Knochenmark rein zellig; keine Eosinophilie. - Muskeln: In Hämatoxylin-Eosinfärbung wird eine leichte Auflockerung des Fasergefüges sichtbar, die Kerne stellen sich gut dar, die Querstreifung ist deutlich. Das Myoplasma färbt sich gleichmäßig blaßrot. Zwischen den Fasern liegt reichlich teils grobscholliges, teils feintropfiges Glykogen (Best-Karmin). In der Zunge wird außerdem eine Hyperplasie der Muskelfasern sichtbar, jedoch keine Neubildung derselben.

Anatomische Diagnose: Ausgedehnte eitrige Meningitis, starke ikterische Verfärbung des Exsudats. Schlaffes, stark rechts-dilatiertes Herz. Bronchitis. Geringes Lungenödem. Geringe ikterische Verfärbung der Leber. Große kolloid-

arme Schilddrüse. Große plumpe Zunge. Myxödematöser Habitus.

Grundleiden: Eitrige Meningitis. - Todesursache: Versagen der zentralen Regulationen.

Durch einen Hausbesuch sowie durch Nachfragen bei der Hausärztin und in der Medizinischen Klinik der Universität war es möglich, die Anamnese in einigen Einzelheiten zu ergänzen:

Die Familie des Kindes ist seit 1953 in Württemberg ansässig; ihr früherer Wohnsitz war Schleswig-Holstein, die mütterliche Heimat war Ostpreußen. Die Familie wohnt in einer neueren Siedlung, die Ergeschoßwohnung umfaßt 4 Zimmer.

Die Mutter, eine 34jährige Heimarbeiterin, war bis vor wenigen Jahren abgesehen von häufigen Migräneanfällen angeblich völlig gesund. Wegen Migräne nahm sie seit 1953 reichlich (3-5 Tabletten im Tag) Spalt-Tabletten ein. Ein Kropfleiden oder nervöse, auf Hyperthyreose zu beziehende Störungen waren ihr früher nie aufgefallen. Erst 1955, im Alter von 30 Jahren, 1/2 Jahr nach der Geburt ihres dritten Kindes stellte sich eine Halsverdickung ein, die sich im Lauf der folgenden Jahre verstärkte. Eine Änderung des Allgemeinbefindens war nicht damit verbunden. Ein Jahr darauf wurde von der Hausärztin, die die Diagnose einer Hyperthyreose stellte, eine Behandlung mit 2 x täglich 10 Tropfen Irenat (Kaliumperchlorat) begonnen und unregelmäßig durch etwa 2 1/2 Jahre durchgeführt. Die Symptome dieser Erkrankung sind, abgesehen vom Kropf, der Patientin nicht sehr deutlich geworden: Appetit und Schlaf waren angeblich normal, der Stuhlgang in Ordnung, das Gewicht sei gleichgeblieben, die Nahrungsaufnahme war nicht erhöht. Weder Schweißneigung noch Nervosität und Zittrigkeit waren aufgefallen. Der Grundumsatz wurde damals nicht bestimmt.

Im frühen Beginn der vierten Schwangerschaft wurde die Therapie wegen verstärkten Wachstums der Schilddrüse auf Favistan (Methylmerkaptoimidazol) umgestellt, es wurde unregelmäßig in einer Dosierung bis zu 2 Tabletten im Tag eingenommen. Da der Halsumfang weiter zunahm, wurde nach einigen Wochen, Anfang Mai, spätestens Anfang Juni die thyreostatische Behandlung abgesetzt. Im Laufe des Sommers kam es zu Atembeschwerden; deswegen erfolgte 3 Wochen nach der Entbindung, Anfang Dezember 1959, die Einweisung in die Medizinische Universitätsklinik.

Bei der dort vorgenommenen Untersuchung wurde eine Struma von über 2 - Faustgröße getastet, röntgenologisch war eine Rechtsverdrängung und Einengung der Trachea auf die Hälfte ihrer Breite sichtbar. Der Grundumsatz betrug + 3 %. Der Radiojodtest ergab 6 Std. nach Verabreichung von 32 Mikro-Curie Radiojod einen Wert der Speicherung von 87 % (normal: 55 % ± 15 %), nach 24 Stunden einen Speicherungswert von 86 % (normal: 70 % ± 10 %); die Konversionsrate war

mit 78 % (normal: 50 %) erhöht. Der 48 Stundenwert des PbJ^{131} betrug 0,28 % der verabreichten Dosis pro Liter Plasma. Das EKG war unauffällig. Die BKS war mit 40 / 70 beschleunigt. Es wurde die Diagnose einer euthyreoten Struma gestellt. Unter ambulanter Behandlung mit 40 Gamma Thybon täglich ging die Struma im Lauf der folgenden Monate etwas zurück.

Wie schon erwähnt, hatte die um 4 Jahre ältere Schwester des Norbert bei der Geburt ebenfalls eine Vergrößerung der Zunge; Rückfrage bei der Hausärztin ergab, daß auch eine Struma vorgelegen hatte. Angeblich war dieses Kind nie lethargisch gewesen, sondern von normaler Regsamkeit; während der ersten Lebenswoche war die Atmung stridorös, das Trinken erschwert gewesen. Die Zungenvergrößerung bildete sich im Lauf des ersten Lebensmonats zurück, eine Struma war bei einer Untersuchung im Alter von 2 Jahren nicht mehr zu tasten. Zur Zeit unseres Besuches war das 4jährige Kind körperlich und geistig normal entwickelt.

Die Anamnese der zwei älteren, aus erster Ehe der Mutter stammenden Geschwister unseres Patienten war unauffällig.

DISKUSSION

Bisher veröffentlichte Fälle konnatalen Myxödems und ihre Ursachen

Das Vollbild des Myxödems findet man selten im Zeitpunkt der Geburt ausgeprägt. In der Literatur sind nur wenige einschlägige Fälle beschrieben. Abels[2] und Zuckermann[149] berichten über myxödematöse Veränderungen bei einem Neugeborenen mit Schilddrüsen-Aplasie; Zuckermann erwähnt einen weiteren Fall von autoptisch gesicherter Schilddrüsenaplasie bei einem 5 1/2jährigen Mädchen, das zum Zeitpunkt der Geburt schon eine auffällig grosse Zunge hatte. Eine Jodfehlverwertungsstörung als Ursache einer konnatalen Hypothyreose nehmen Lelong und Mitarb.[91] für ihren Fall an, bei welchem trotz tastbarer Schilddrüse die Radiojodspeicherung vermindert war. Bei einem von Sutherland und Mitarb.[136] beobachteten Kind mit angeborenem Myxödem und leicht vergrößerter, fibrosierter Schilddrüse wurde ursächlich eine Schädigung durch mütterliche, gegen die Schilddrüse gerichtete Auto-Antikörper angenommen; zwei später geborene Kinder der hypothyreoten Mutter zeigten ebenfalls Symptome einer konnatalen Hypothyreose. Da bei dem einzig überlebenden Kind später eine Dauersubstitution mit Schilddrüsenhormon erforderlich war, handelte es sich wohl um eine irreversible Störung. Für zwei weitere einschlägige Fälle, beobachtet von Bohm und Imholz[19] sowie von Hone und Magarey[63] wurde eine thyreostatische Behandlung der Mutter während der Gravidität verantwortlich gemacht. Klinische Erscheinungen der Schilddrüseninsuffizienz, und zwar ein schleimiges Ödem in der Subkutis und der Zungenmuskulatur bei 8 Neugeborenen beschreibt ferner Bontchoskaja[20]; ihre Beobachtungen stammen sämtlich aus einem endemischen Kropfgebiet, und die Mütter der betroffenen Kinder waren Kropfträgerinnen. Aus der Arbeit von Lowrey und Mitarb.[93] über 49 Fälle von kongenitaler Hypothyreose geht hervor, daß sich diese Krankheit in einzelnen Symptomen in den ersten Lebenswochen manifestiert, typische myxödematöse Veränderungen der Haut und Lungenvergrößerung jedoch waren kaum vor dem 3. bis 5. Lebensmonat zu beobachten.

Die Ursache der allmählichen Ausbildung des Myxödems beim jungen Säugling liegt sicher nicht nur in dem relativ geringen Hormonbedarf in diesem Alter begründet; es ist vielmehr anzunehmen, daß während der Fotalzeit eine Hormonsubstitution mütterlicherseits die kindliche Schilddrüseninsuffizienz nicht in Erscheinung treten läßt. Ein konnatales Myxödem wird daher besonders in den Fällen auftreten, in denen diese Substitution nicht oder quantitativ unzureichend stattfindet.

Besprechung des Falls

Die Besonderheit unseres Falles stellt die frühzeitige Ausprägung eines myxödematösen Habitus dar, allerdings überlagert durch die schweren Veränderungen infolge der Allgemeininfektion und eitrigen Meningitis. Charakteristisch war die eingesunkene Nasenwurzel, Makroglossie, trockene Haut bei ödematösem Unterhautzellgewebe, ferner der gedrungene Hals und die kurzen plumpen Glieder. Die Zungenvergrößerung und eine gewisse Apathie waren bei dem Neugeborenen schon in den ersten Lebenstagen aufgefallen. Der färberische Nachweis mukoider Substanz in der Subkutis und in der quergestreiften Muskulatur gelang trotz der ausgeprägten Ödeme nicht. Interessant ist hingegen der pathologisch-histologische Befund an den Organen mit innerer Sekretion. Lipoidreichtum der Nebennierenrinde bei guter Ausbildung der einzelnen Schichten, wie sie bei unserem Fall festzustellen war, wurde auch von Ober/113 für seine Beobachtungen an 5 - 7monatigen myxödematösen Säuglingen mitgeteilt. Allerdings differieren die an den Nebennieren hypothyreotischer Kinder erhobenen Befunde erheblich (Kloos und Staemmler/82; Russfield/127). Im Tierexperiment wurde nach Thyreoidektomie oder thyreostatischer Behandlung Rindenatrophie und Markhyperplasie der Nebennieren gefunden (Feldman/38; Kracht und Spaethe/85). In Übereinstimmung mit den meisten Beobachtungen von kindlicher Hypothyreose (Erdheim/36; Kena-Apajalakti/75; Kloos und Staemmler/82; Penocchietti/116; Ober/113; Schilder/131; Zuckermann/149) war bei unserem Fall der Thymus klein und enthielt reichlich Hassal'sche Körperchen. Bemerkenswert war die Vergrößerung der Hypophyse, ein Befund, der sonst bei kongenitaler Schilddrüsenagenesie festgestellt wurde (Russfield/127; Ober/113; Penocchietti/116). Im histologischen Bild ist die Verschiebung der Zellrelationen zugunsten von Hauptzellen und Eosinophilen hervorzuheben. In Fällen von Schilddrüsenaplasie, welche von Ober/113, Russfield/127 und Schilder/131 mitgeteilt wurden, fielen in der Hypophyse sehr große helle Zellen mit großem chromatinarmem Kern auf. Solche sogenannten Thyreoidektomiezellen, da sie tierexperimentell u. A. durch Thyreoidektomie hervorgerufen werden können (Scharf und Mitarb./130; Griesbach/50), fanden sich in unserem Fall nicht; das Verhalten der Eosinophilen und Basophilen beim kongenitalen Myxödem wird in der Literatur nicht einheitlich angegeben (Penocchietti/116; Schilder/131; Russfield/127; Zuckermann/149). Die Thyreotropinbildung wird gewöhnlich den Basophilen zugeschrieben (Griesbach/50); jedoch ist es nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse noch nicht möglich, aus dem histologischen Bild der Hypophyse auf deren thyreotrope Aktivität zu schließen.

Indirekte Schlußfolgerungen auf die Thyreotropinsekretion lassen sich jedoch aus dem Aufbau der Schilddrüse gewinnen.

In unserem Fall war eine Stimulation der Thyreoidea seitens der Hypophyse zweifellos erfolgt. Dies ließ die starke Vergrößerung des Organs erkennen, das Trachea und Ösophagus einengte. Auch histologisch ergaben sich Hinweise für eine Schilddrüsenaktivierung: Solide Zellenkomplexe mit vorwiegend niedrigen Drüsenepithelien, hochgradige Kolloidarmut und starke Gefäßfüllung. Weder gegenüber normalen Schilddrüsen Neugeborener noch gegenüber konnatalen Strumen stellen diese mikroskopischen Veränderungen im Sinne einer Stimulierung allerdings eine Besonderheit dar.

Umfangreiche Untersuchungen an Schilddrüsen aus verschiedener Ursache gestorbener Neugeborener durch Korpássy/84 ergaben gewöhnlich hochgradige Kolloidarmut, hochzylindrisches Epithel und Zelldesquamation sowie Hyperamie; häufig fiel eine gewisse Unruhe im Zellbild auf.

Strumenbildung beim Neugeborenen stellt an sich kein seltenes Vorkommnis dar, besonders in Kropfgebieten. So konnte z.B. Martius/103 an dem Beobachtungsgut der Tübinger Frauenklinik der Jahre 1952/53 bei 20 - 30 % der Neugeborenen eine Schilddrüsenvergrößerung diagnostizieren.

Symptome der Stimulation wurden von d'Abreu und Wood/3, Nagle und Mitarb./111 sowie Hill/60 feingeweblich an ätiologisch ungeklärten Strumen Neugeborener bzw. junger Säuglinge nachgewiesen; es handelte sich hierbei um anscheinend euthyreote Kinder. Für einen phänotypisch entsprechenden Fall nahmen Bernhard und Grubin/17 eine Jodfehlverwertungsstörung als Ursache an, während Warren und Shpiner/141 für ihre Beobachtung eines 5monatigen Zwillingsföten eine mütterliche Hyperthyreose während der Schwangerschaft anschuldigten. Auch in diesen Fällen unterschied sich das histologische Bild der Schilddrüse nicht wesentlich von dem oben beschriebenen. Eine Ausnahme bildet die große, von Petty und di Benedetto/118 beschriebene Struma eines Neugeborenen, welche histologisch den Aufbau einer Ruheschilddrüse zeigte, nämlich starke Erweiterung der mit flachem Epithel ausgekleideten Follikel. Nach Ansicht der Verfasser war die Strumigenese in diesem Fall durch hochdosierte Jodbehandlung der euthyreoten Mutter während der gesamten Gravidität zu erklären. Auch in den von Bernhard und Grubin/17 sowie Warren und Shpiner/141 beschriebenen, oben zitierten Fällen war jedoch während der Schwangerschaft zur Behandlung der mütterlichen Hyperthyreose Jod verordnet worden.

Strumen bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit antithyreoidalen Substanzen behandelt worden waren, ließen histologisch ebenfalls Zeichen der Aktivitätssteigerung erkennen (Eaton/34; Molz/104; Hone und Magarey/63; Rageth und Aeppli/124; Riley und

Sclare/126; Salm/128; Say und Mitarb./129; Whitelaw/144).

Abweichend von den sonstigen Befunden war die feingewebliche Struktur einer konnatalen Struma, welche Sutherland und Mitarb./136 bei ihrem oben S. 8 angeführten Fall von angeborenem Myxödem fanden. Es bestand nämlich eine diffuse Fibrose des Organs ohne entzündliche Infiltrate.

Bildung des Schilddrüsenhormons und seine Steuerung beim Erwachsenen und während der Fötalzeit

Zur Klärung der Pathogenese von Myxödem und Struma bei unserem Fall genügt der Vergleich mit ähnlichen Beobachtungen offenbar nicht. Es seien deshalb die heute gültigen Vorstellungen vom Schilddrüsenstoffwechsel sowie über die Beziehungen zwischen Thyreoidea und Hypophysenvorderlappen während der Schwangerschaft und Fötalzeit unter physiologischen und pathologischen Bedingungen erörtert.

Ferner hat sich das Interesse den Ursachen der Kropfentstehung und, um auch die thyreostatische Behandlung der Mutter in den Kreis der Erwägungen einzubeziehen, den Wirkungen antithyreoidaler Substanzen zuzuwenden.

Als wesentlicher Wirkstoff wird in der Schilddrüse das 3,5,3'5'-Tetrajodthyronin, das Thyroxin gebildet; daneben in geringerer Menge das bedeutend wirksamere 3,4,3'-Trijodthyronin. Sie sind gespeichert im Thyreoglobulin, einem Glykoproteid, dessen Molekulargewicht um 675 000 liegt. Die Bildung des Hormons ist eng mit dem Jodstoffwechsel der Schilddrüse verknüpft. Die starke Jodaffinität der hormonbildenden Epithelien ermöglicht eine Konzentration des im Blut kreisenden Jodids um etwa das 25fache. Der Aufnahme folgt rasch die fermentative Oxydation zu elementarem Jod und die Anlagerung in der 3-, dann auch in der 5-Stellung des im Thyreoglobulin enthaltenen Tyrosins. Durch ätherartige Koppelung jodierter Tyrosinmoleküle entstehen die fertigen Hormone. Ob auch bei diesem Schritt Fermente mitwirken, ist noch nicht völlig geklärt (s. Bansi/10; Michel/105).

Der Abgabe der Hormone in die Blutbahn geht ihre Freisetzung aus dem Thyreoglobulin durch proteolytische Fermente voraus. Die hormonell inaktiven Vorstufen des Thyroxins, das Mono- und Dijodtyrosin, werden noch in der Schilddrüse durch ein spezifisches Ferment dejodiert und so ein Jodverlust vermieden. Im Serum wird das Thyroxin, in geringerem Umfang auch das Trijodthyronin, an Serumeiweiß gebunden, vor allem an die Inter-alpha-Fraktion des Globulins, das sog. thyroxinbindende Protein, sowie an Albumin. Die Höhe des Serumthyroxinspiegels liegt normalerweise zwischen 4 und 6 gamma %.

Ob das Thyroxin selbst die im Gewebe wirksame Form des Schilddrüsenhormons ist, ist fraglich. Im allgemeinen wird angenommen, daß zur Aktivierung gewisse Abbauprozesse erforderlich sind, die wahrscheinlich über die Bildung von Trijodthyronin als Zwischenstufe gehen (Michel/105).

Die Steuerung von Bildung und Abgabe des Schilddrüsenhormons erfolgt durch das Thyreotropin, welches im vorderen Anteil der Hypophyse, wahrscheinlich in den basophilen Zellen gebildet wird. Am Erfolgsorgan bewirkt das Thyreotropin eine Umformung des kubischen Drüsenepithels in Zylinderepithel, Verflüssigung und Schwund des Kolloid, Durchblutungssteigerung und schließlich Größenzunahme des Organs. Der Blutspiegel des Thyroxins und des Thyreotropins stehen in einem gegenseitig antagonistisch eingespielten Regulationsniveau zueinander; Hypophyse und Schilddrüse sind also in einer einem Thermoregulator entsprechenden Koppelung geschaltet (Bansi/10). Ein Absinken des Thyroxinspiegels löst vermehrte Abgabe von Thyreotropin aus, was kompensatorisches Wachstum der Schilddrüse anregt. Umgekehrt wird durch eine Erhöhung des Schilddrüsenhormonspiegels die Ausschüttung von Thyreotropin gebremst. Eine weitere Steuerung der Thyreotropinbildung wird durch Zentren im Hypothalamus angenommen/10.

Voraussetzung für den ungestörten Ablauf der Hormonbildung in der Schilddrüse ist eine ausreichende Versorgung mit Jod, deren täglicher Bedarf beim Erwachsenen auf 150-200 Gamma geschätzt wird.

Die fötale Schilddrüse beginnt nach Chapman und Mitarb./22, sowie Yamazaki, Noguchi und Slingerland/148 bereits während der 14. Schwangerschaftswoche Jod zu speichern, in der 15. bis 19. Woche, es organisch zu binden. Die Bildung des thyreotropen Hormons setzt nach Mickevič/106 im 4. bis 5. Schwangerschaftsmonat ein. Im Tierversuch gelang es Gelaso/45 im Blut von Föten thyreoidektomierter Tiere Thyroxin nachzuweisen, falls nicht zuvor die fötale Hypophyse entfernt war; dies spricht dafür, daß auch die Sekretion dieser Hormone bereits pränatal erfolgt und in ähnlicher Weise gesteuert wird wie beim Erwachsenen.

Daß auch vom mütterlichen Organismus gebildetes Schilddrüsenhormon zum Foten gelangt, wiesen Grumbach und Werner/51 an Gebärenden mittels radioaktiver Substanzen nach. Die Passage erfolgte allerdings in den Versuchen nur langsam. Bei Berger und Nelken/16, die ähnliche Versuche mit unmarkiertem Thyroxin durchführten, kam es nirgends zum Konzentrationsausgleich zwischen mütterlichem und kindlichem Blut. Untersuchungen über das Verhalten des Thyreotropins zur Plazentarschranke liegen beim Menschen nicht vor.

Auswirkungen gestörten mütterlichen Schilddrüsenhaushalts auf den Foet

Bei Kindern hyperthyreoter Mütter wurde, auch wenn diese durch Operation oder Radiojodbehandlung klinisch geheilt waren, verschiedentlich eine konnatale Hyperthyreose mit Kropf beobachtet, die sich rasch zurückbildete (Givner und Mitarb.[46]; Margetts[100]; Skelton und Gans[133]; Koerner[83]; Lewis und Mitarb.[92]; Procházka[122]). Wahrscheinlich wirkte sich in diesen Fällen eine Erhöhung des mütterlichen Thyreotropinspiegels diaplazentar aus. Bei zwei Kindern, deren Mütter ebenfalls eine Schilddrüsenüberfunktion hatten, war hingegen eine kongenitale Hypothyreose festzustellen (Ball und Morrison[8]; v. Harnack[56]), bei einem andern bestand eine konnatale Struma (Warren und Shpiner[141]). Bezogen auf ein grösseres Krankengut scheint dies allerdings selten vorzukommen. In den Arbeiten von Dailey und Benson[27], Föllmer[40], Gardiner-Hil[44], Javert[67], Kibel[78] sowie McLaughlin und Mitarb.[104] ist über Verlauf und Ausgang von Schwangerschaften bei Hyperthyreose nichts Entsprechendes vermerkt.

Über das endokrine Verhalten von Kindern hypothyreoter Mütter gibt es wenig Beobachtungen. Es sei in diesem Zusammenhang nochmals auf die interessante Beobachtung von Sutherland und Mitarb.[136] s. S. 8 verwiesen.

Einen weiteren Beitrag zu dieser Gruppe von Beobachtungen lieferte Moran[108] durch seinen Bericht über die Geburt eines Kindes mit großer Struma von einer Mutter, deren Schilddrüsenunterfunktion unzureichend behandelt war. Einer Mitteilung von Hodges und Mitarb.[61] zufolge zeigten die Kinder einer langjährig unbehandelten hypothyreoten Mutter zwar verschiedene kongenitale Defekte und Lebensschwäche, jedoch keine Zeichen hormoneller Störung.

Bei der Durchsicht der Literatur gewinnt man den Eindruck, daß sowohl bei mütterlicher Schilddrüsenüberfunktion als auch -unterfunktion eine gewisse Häufung von konnatalen oder kongenitalen Störungen der Schilddrüsenfunktion und Kropfbildung zu beobachten ist, ohne aber direkte Rückschlüsse aus Art und Schwere der mütterlichen Hormonstoffwechselstörung auf etwaige kindliche Schädigungen in dieser Richtung ziehen zu können.

Ursachen der Kropfentstehung

Die Faktoren, die zur Kropfentstehung beim Erwachsenen führen, sind ausserordentlich mannigfaltig. Es ist ein altes Erfahrungsgut, daß Strumen bevor-

zugt in bestimmten Regionen, den sog. Kropfendemiegebieten, auftreten. Die Ursachen des endemischen Kropfes sind bis heute nur teilweise bekannt. Jodmangel ist sicher ein wesentlicher, aber bestimmt nicht der einzige Faktor. Bekannt sind die sog. Bodentheorien, in neuerer Form von Lang[89] aufgestellt, der die Kropfhäufigkeit in Beziehung setzt zum Verwitterungsgrad des anstehenden Gesteins und dem Grad der dabei frei werdenden Radioaktivität. Nach Berry[18] begünstigt ein kalkreicher Boden die Entwicklung von Strumen; seine Annahme wird bestätigt durch Tieruntersuchungen von Tanabe[137] und Taylor[138]. Haubold[57] weist auf die geringere Kropfhäufigkeit bei Stadt- gegenüber Landbewohnern hin; er macht dafür die verschiedene Ernährung, vor allem einen Mangel an Vitamin A bei letzteren verantwortlich. Wesentliche Fortschritte in der Erforschung der Kropfnoxen brachte die Entdeckung der strumigenen Wirkung verschiedener Pflanzenarten im Tierexperiment. Richtungweisend war die Beobachtung von Kropfentwicklung bei Kaninchen unter ausschließlicher Kohlfütterung, welche Chesney und Mitarb.[23] machten. Die Suche nach dem strumigenen Wirkstoff führte u. A. zur Entdeckung der Thioharnstoffabkömmlinge (Kennedy[76]), des Thiooxazolidons (Greer und Mitarb.[49]) sowie des Acetonitrils (Marine und Mitarb.[101]). Inwieweit diese in Alfalfa, Sojabohnen und verschiedenen Brassicaarten gefundenen Substanzen eine Rolle für die menschliche Pathologie spielen, ist schwer zu sagen, da sie zumindest teilweise durch den Kochprozeß zerstört werden. Allerdings ist auch indirekte Aufnahme dieser kropferzeugenden Stoffe durch die Nahrungsmittel, so besonders durch die Milch vorwiegend kohlgefütterter Kühe, in Betracht zu ziehen, wie dies von Clements und Wishart[24] für eine 1956 in Australien aufgetretene Kropfepidemie angenommen wird. Hettche[59] stellt die Bedeutung des in Jauche enthaltenen Urochroms als strumigenen Wirkstoff in den Vordergrund, er bringt somit das Auftreten von Strumen in Zusammenhang mit ungenügender Wasserhygiene.

Nimmt man für die endemische Kropfentstehung vorwiegend exogene Momente an, so werden für das Auftreten sporadischer Strumen endogene Ursachen hauptsächlich angeschuldigt; die ausgeprägteste Stoffwechselstörung dieser Art äußert sich als sporadischer kropfiger Kretinismus. Bei dem meist familiären Vorkommen dieses Leidens lag es nahe, nach genbedingten Enzymdefekten des Schilddrüsenhormonstoffwechsels zu suchen. Man nimmt heute im wesentlichen 4 Typen der Schilddrüsenhormonbildungsstörung an (Joseph und Mitarb.[69]): der erste ist gekennzeichnet durch das Ausbleiben der Anlagerung des in der Schilddrüse gespeicherten Jods an das Tyrosinmolekül; bei dem zweiten Typ besteht Unfähigkeit, Mono- und Dijodtyrosin zu deshalogenisieren; da nun das Tyrosinmolekül harnfähig ist, führt dies zu ständigem Jodverlust des Organismus. Bei dem dritten Typ ist die Kupplung zweier Jodotyrosinmoleküle zu Thyroxin

bzw. Trijodthyronin blockiert; bei dem vierten bildet sich ein abnorm jodiertes Protein als Speicherform der Schilddrüsenhormone, aus dem die Abspaltung wirksamen Hormons erschwert oder unmöglich ist.

Das Vorliegen eines isolierten Enzymdefektes konnte für Typ II gesichert, für Typ III wahrscheinlich gemacht werden (Joseph und Mitarb./69).

Die Folge jeglicher Hormonbildungsstörung, sei es durch exogene oder endogene Faktoren, ist eine thyreotrope Aktivierung der Hypophyse, welche das Wachstum der funktionell unterwertigen Schilddrüse stimuliert. Es ist verständlich, daß hypothyreote Symptome dann zur Ausbildung kommen, wenn die vermehrte Thyreotropinausschüttung in der aktivierten Schilddrüse keine ausreichende Hormonbildung hervorzurufen vermag. Morphologische Verschiedenheiten der Strumen sind wohl wesentlich durch das Nebeneinanderbestehen von produktiven und regressiven Veränderungen bei längerer Einwirkungsdauer der Schädigung bestimmt.

Im vorhergehenden Abschnitt wurde schon das natürliche Vorkommen thyreostatisch wirkender Stoffe erwähnt. Durch umfangreiche Forschungen auf diesem Gebiet konnten zahlreiche schilddrüsenhemmende Stoffe bzw. Substanzen synthetisiert werden, und auch bei einer Reihe längst bekannter Pharmaka ließ sich deutlich thyreostatische Aktivität nachweisen. Astwood/5, dem wir neben MacKenzie und Mackenzie/96 grundlegende Untersuchungen auf diesem Gebiet verdanken, erkannte die Bedeutung dieser Stoffe als Therapeutica der Hyperthyreose.

Im Hinblick auf den Angriffspunkt in den Schilddrüsenstoffwechsel lassen sich zwei Gruppen unterscheiden: Die erste Gruppe bilden die Pseudohalogenanionen, die infolge ihrer dem Jodid ähnlichen Molekulargröße und isoelektrischen Beschaffenheit das Jod aus seiner Bindung in der Schilddrüse zu verdrängen vermögen. Lediglich historisches Interesse beansprucht aus dieser Gruppe das Thiocyanat, während das Perchlorat - Ion unter den thyreostatischen Pharmaka heute mit an erster Stelle steht. Eine zweite Gruppe von Stoffen vermag die Anlagerung des Jods an das Tyrosinmelokül, vor allem die Bildung von Dijodtyrosin, zu verhindern. In diese Gruppe gehören die Thyreostatica der Thiouracilreihe sowie die Merkaptoimidazole; die Wirkungsweise der natürlich vorkommenden Thioharnstoffverbindungen sowie des Vinylthiooxazolidons ist analog. Auch zahlreiche gebräuchliche Arzneimittel, wie Sulfonamide, Antibiotica, Thiosemicarbazon, Paraminosalizylsäure, Butazolidin, Antipyrin, Resorzin, Phenothiazin, Barbiturate und Kobalt greifen an dieser Stelle in die Thyroxinbildung ein (zit. nach Bansi/10; Klein, Zimmermann und Blank/81).

Es ist bemerkenswert, daß auch Jod in hoher Dosierung eine, allerdings nur vorübergehende, Hemmwirkung auf die organische Jodbindung in der Schild-

drüse ausüben kann (Stanley[135]; Wolff und Chaikoff[145;147]).

Fruchtschädigung durch Thyreostatika während der Schwangerschaft und ihre Pathogenese

Der erste Hinweis auf eine eventuelle Fruchtschädigung durch thyreostatische Behandlung während der Schwangerschaft stammt von Hughes[65], der im Tierversuch nach Verabreichung von Thiouracil an trächtige Ratten an deren Jungen angeborene Schilddrüsenhyperplasie bemerkte. Zuvor hatten schon Williams und Mitarb.[145] auf die Gefährdung des Kindes durch eine mütterliche Behandlung mit antithyreoidalen Arzneien während der Stillzeit hingewiesen, bedingt durch deren Übertritt in die Milch.

In der Tat wurden auch, nachdem Thyreostatica in der Behandlung der Hyperthyreose breitere Anwendung gefunden hatten, immer mehr Fälle von angeborener Struma von z.T. beträchtlichem Ausmaß bei Kindern thyreostatisch behandelter Mütter mitgeteilt (1; 14; 26; 29; 34; 35; 41; 42; 58; 63; 77; 94; 107; 109; 111; 121; 124; 126; 128; 129; 140), wobei es in einigen Fällen sogar zur Erstickung kam (14; 107). Auch Hypothyreose oder Teilsymptome einer solchen, wie Verzögerung der Knochenkernentwicklung (Keynes[77]) oder Verlangsamung der Herztätigkeit mit für Hypothyreose charakteristischen Veränderungen des EKG (Hepner[58]) wurde nach thyreostatischer Therapie während der Schwangerschaft nicht selten beobachtet (14; 19; 35; 99; 109; 126), meist in Verbindung mit einer Struma. In anderen Fällen kam es merkwürdigerweise einige Tage bis Wochen nach der Geburt zur Ausbildung von Zeichen der Schilddrüsenüberfunktion (39; 43; 111; 126).

Wo eine Sektion mit histologischer Untersuchung der Struma vorgenommen wurde, ergab sich gewöhnlich das Bild einer Aktivierung: kubisches bis zylindrisches Epithel, spärliches oder fehlendes Kolloid und vermehrte Gefäßfüllung. Ins Einzelne gehende pathologisch-anatomische Befunde veröffentlichten Molz[107] sowie Hone und Magarey[63]. Das von Molz beschriebene Neugeborene einer thyreostatisch behandelten Mutter hatte eine walnußgroße Struma, die histologisch durch schmale, schlauchförmige Follikel mit polymorphen Drüsenepithelien bei vermehrter Vaskularisation gekennzeichnet war. In der Hypophyse fanden sich erweiterte Kapillaren, umgeben von großen, schwach basophilen Zellen, die an Thyreoidektomiezellen erinnerten; eosinophile Zellen waren spärlich vorhanden. An der Nebenniere fiel eine intensive Gelbfärbung sowie eine Verbreiterung der Rinde, und zwar vorwiegend in der Zona reticularis, auf. Der Thymus erschien unauffällig. In dem Fall von Hone und Magarey war das Aus-

sehen des Neugeborenen kretinoid. Die Schilddrüse zeigte ähnliche histologische Veränderungen wie die oben wiedergegebenen. Als Nebenbefund wird eine Veränderung an den Ovarien erwähnt.

Bei den Strumen und hormonellen Störungen handelte es sich durchweg um rückbildungsfähige Veränderungen, vergleichbar den Störungen, die eine thyreostatische Behandlung beim Erwachsenen verursacht. Nur in wenigen Fällen war die Struma noch nach dem Verlauf mehrerer Monate tastbar (1; 14). Selten wurde das Auftreten verschiedener Mißbildungen nach einer während der Schwangerschaft durchgeführten thyreostatischen Behandlung beobachtet (32; 52; 119; 124; 128; 144). In Einzelfällen kam es allerdings später zu einer Verlangsamung der geistigen Entwicklung (35; 109; 119; 121). Häufiger wird über Störungen der Schwangerschaft, wie Abort, Frühgeburt oder Totgeburt berichtet (6; 14; 15; 128).

Wie oben gesagt, waren es Tierversuche, welche die Aufmerksamkeit auf mögliche intrauterine Fruchtschädigungen durch thyreostatische Medikation lenkten. Auch hier kam es nach Verabreichung von Thyreostatica während der Tragzeit am häufigsten zu einer Hyperplasie der Schilddrüse (Barnett/13; Bell/15; Hughes/65; Peterson und Young/117) und Erhöhung des Schilddrüsengewichts (Hoskins/64; Krementz und Mitarb./86; Nikitovitsch und Knobil/112; Postel/120). Histologisch waren die Zeichen der Aktivierung, wie Umformung der Acinuszellen in Zylinderepithel, Kolloidarmut und Hyperämie (Barnet/13; Goldsmith und Mitarb./48; Hughes/65; Kaufmann und Mitarb./73; Webster und Young/142) meist stärker ausgeprägt als beim Menschen; auffallend war auch mehrfach eine gewisse Unruhe des Epithels (Goldsmith und Mitarb./48; Kaufmann und Mitarb./73; Sobel und Mitarb./134). Nur selten zeigten die Versuchstiere Anzeichen der Schilddrüsenunterfunktion. Weiss und Noback/143 beobachteten eine Verzögerung der Knochenkernentwicklung bei Föten, deren Schilddrüse noch nicht ausgereift war. Hagemann/53 fand neben Entwicklungsrückstand eine Unterentwicklung des Haarkleids. Totgeburt (Hagemann/53; Webster und Young/142) Untergewichtigkeit (Barker/12; Barnett/13; Hagemann/53; Krementz und Mitarb./86) und Lebensschwäche (Barker/12; Barnett/13) der Jungtiere waren häufigere Befunde, ebenso Abort oder intrauteriner Fruchttod (Barnett/13; Jones und Mitarb./68). Über das Auftreten von Mißbildungen finden sich keine Angaben.

Um die Wirkungsweise der Thyreostatica beim Eintritt in die hormonellen Regulationen des Föten genauer zu bestimmen, wurden zahlreiche Versuchsmethoden ausgearbeitet. Diese Untersuchungen ergaben zugleich wichtigen Aufschluß über den Einfluß mütterlicher Hormonstoffwechselstörungen auf die Frucht.

Die Wahrscheinlichkeit einer unmittelbaren medikamentösen Beeinflussung der fötalen Schilddrüse ergab sich aus dem Nachweis des diaplazentaren Übertritts schilddrüsenhemmender Substanzen, und zwar des Propylthiouracils bzw. des Thiouracils (Freiesleben und Kjerulf-Jensen[42]; Barnett[13]) in Versuchen an Ratten. Maillard[97] gelang die Feststellung, daß bei Ratten die Aufnahme radioaktiven Jods durch die fötale Schilddrüse unter Thiouracilbehandlung der Muttertiere gehemmt wird.

Um abzugrenzen, inwieweit eine Störung des mütterlichen Hormongleichgewichts zu Veränderungen der fötalen Schilddrüse führen kann, wurden Versuchsserien mit unterschiedlicher Methodik durchgeführt.

Peterson und Young[117] prüften an Meerschweinchen die Wirkung der Thyreoidektomie mit nachfolgender Thyreotropinbehandlung trächtiger Tiere auf die Frucht, erzeugten also künstlich Störungen ähnlich denen, wie sie unter Thyreostaticagaben entstehen. Die fötale Schilddrüse zeigte keine Veränderungen. In weiteren Versuchen an Meerschweinchen fiel jedoch die nach Verabreichung thyreostatischer Medikamente während der Tragzeit beobachtete Erhöhung des fötalen Schilddrüsengewichts schwächer aus, wenn zugleich mit antithyreoidalen Mitteln auch Thyroxin gegeben wurde.

Nikitovitsch und Knobil[112] konnten an Ratten weder nach Hypophysektomie noch nach Entfernung der Schilddrüse trächtiger Tiere Veränderungen an Gewicht und Radiojodaufnahme der fötalen Thyreoidea feststellen. Die unter thyreostatischer Therapie normaler trächtiger Ratten entstehende Hyperplasie der fötalen Schilddrüse setzte, gemessen am Schilddrüsengewicht, nach Hypophysektomie der Muttertiere im gleichen Umfang ein; die sonst unter Thyreostaticagaben erhöhte thyreotrope Tätigkeit der mütterlichen Hypophyse schien demnach an der thyreostatisch bedingten Stimulation der fötalen Schilddrüse nicht beteiligt zu sein.

Sobel[134] fand nach Hypophysektomie trächtiger Ratten die fötale Schilddrüse histologisch unverändert. Nach Thyroxinbehandlung der Muttertiere war das Gewicht der fötalen Schilddrüse erniedrigt, histologisch fiel eine Desorganisation der Follikel auf. Die Kombination von Thyroxinbehandlung und Hypophysektomie der Muttertiere ergab an der fötalen Schilddrüse dieselben Veränderungen wie nach ausschließlichen Thyroxingaben. Es war hieraus zu folgern, daß der Thyreotropingehalt des mütterlichen Bluts ohne Einfluß auf die fötale Schilddrüsenentwicklung war, und daß der beobachtete Effekt infolge Hemmung der fötalen Hypophyse durch diaplanzentar übergetretenes Thyroxin eingetreten war. Unter thyreostatischer Behandlung der Muttertiere konnten Thyroxingaben die sonst eintretende Reaktion der fötalen Schilddrüse abschwächen (es kam zu Hyperplasie und histologisch nachweisbarer Desorganisation der Follikel); dieser Effekt trat auch nach Entfernung der mütterlichen Hypophyse ein.

Die Wirkung einer während der Tragzeit durchgeführten thyreostatischen Behandlung auf die Frucht nach Hypophysektomie einzelner Föten untersuchte Jost[70; 71] in Experimenten an Hunden und Ratten; die Schilddrüse war bei den operierten Tieren klein und kolloidreich, ebenso bei Föten, welche eine Injektion mit Thyroxin erhalten hatten, während die Kontrolltiere vom gleichen Wurf eine starke Hyperplasie der Schilddrüse mit Kolloidverarmung zeigten.

Auch die Experimente von Schultze und Turner[132] ließen die Bedeutung der fötalen Hypophysenregulation erkennen; die Untersucher fanden nämlich, daß bei Ziegen unter thyreostatischer Behandlung erst nach Ingangkommen der fötalen Thyreotropinsekretion die fötale Thyreoidea an Größe zunahm.

Weiss und Noback[143] untersuchten an Ratten, wie weit sich eine thyreostatische Behandlung der Muttertiere schon vor Einsetzen der fötalen Thyroxinsekretion auf die fötale Knochenkernentwicklung auszuwirken vermochte. Die Ausbildung der Knochenkerne war verzögert; die Senkung des mütterlichen Thyroxinspiegels unter der Behandlung hatte sich folglich auf den Föten übertragen.

Mehrfach (die einschlägigen Untersuchungen von Peterson und Young[117] sowie von Sobel und Mitarb.[134] wurden schon zitiert) wurde geprüft, ob eine gleichzeitig mit thyreostatischer Medikation durchgeführte Schilddrüsenhormon-Substituierung trächtiger Tiere sich ausgleichend auf die durch erstere ausgelösten Schilddrüsenschädigungen der Föten auswirkte. Bei den Experimenten von Hoskins, van Arsdel und Williams[64] an Ratten kam es zu deutlicher, bei den Versuchen von Krementz, Hooper und Kempson[86] an Kaninchen zu nicht signifikanter Abschwächung der thyreostatisch bedingten Schilddrüsenhyperplasie. Bei Postel[120], der nicht wie die Vorigen Thyroxin, sondern Trijodthyronin verabreichte, kam die strumigene Wirkung der antithyreoidalen Substanzen auf die fötale Schilddrüse von Meerschweinchen unverändert zur Geltung.

Aus den genannten Untersuchungen ergibt sich:

1) Thyreostatische Substanzen treten diaplanzentar auf den Föt über. Es besteht demnach die Möglichkeit, daß sie über eine Hemmung der fötalen Schilddrüsentätigkeit den fötalen Thyroxinspiegel senken.

2) Schilddrüsenhormon vermag vom mütterlichen Blut in wirksamen Mengen in den kindlichen Kreislauf zu gelangen. Ein Absinken des mütterlichen Schilddrüsenhormonspiegels unter thyreostatischer Behandlung begünstigt das Auftreten kindlicher Strumen.

3) Eine diaplazentare Passage thyreotropen Hormons tritt nicht in nachweisbarem Umfang ein.

4) Die zur Kropfbildung führende Stimulation der fötalen Schilddrüse unter

thyreostatischer Behandlung der Mutter wird durch eine Aktivierung der fötalen Hypophyse verursacht.

Die Auslösung der thyreostatisch bedingten Schilddrüsenstörungen spielt sich demnach beim Föt im wesentlichen ebenso ab wie beim Erwachsenen. Ein Unterschied besteht jedoch insofern, als während der Fötalzeit zu einer Senkung des Blutthyroxinspiegels nicht nur das Eingreifen der Thyreostatica in die eigene Hormonsynthese, sondern auch eine Hemmung der mütterlichen Thyreoidea beiträgt.

Wie weit die letztere bei der Entstehung der fötalen Schilddrüsenschädigung mitwirkt, läßt sich quantitativ nicht genau abgrenzen. So ist darauf hinzuweisen, daß nicht in allen Fällen die strumigene Wirkung der Thyreostatica auf den Föt durch Schilddrüsenhormongaben an das Muttertier aufgehoben wurde.

Daß sich eine Thyreoidektomie beim Muttertier, also ein isolierter Ausfall der mütterlichen Schilddrüse, nicht auf die fötale Schilddrüse auszuwirken vermag (Peterson und Young[117]; Nikitovitsch und Knobil[112]), wurde in Versuchen Ukita's[139] nicht bestätigt; dieser fand beim Föt neben einer Hemmung der Knochenkernentwicklung eine Erhöhung des fötalen Schilddrüsengewichts.

Es sei an dieser Stelle auf die interessanten Arbeiten aus der Gruppe um Myant[55; 114] hingewiesen. Diesen Forschern fiel auf, daß bei der Ratte das fötale Blut im Vergleich mit dem mütterlichen infolge anderer Beschaffenheit des thyroxinbindenden Proteins auch geänderte Bindungsverhältnisse gegenüber dem Schilddrüsenhormon aufweist. Sie stellten fest, daß es sich hier um einen sinnvollen Mechanismus handeln könne, um den fötalen Organismus sowohl gegen das Auftreten einer Hyperthyreose, als auch einer Hypothyreose zu schützen. Durch eine gegenüber dem mütterlichen Blut erhöhte Affinität zum Thyroxin könnte die Passage desselben bei unternormaler Konzentration auf der fötalen Seite gefördert, durch eine erniedrigte Kapazität für Thyroxin der Föt von einer Überschüttung mit Schilddrüsenhormon bei mütterlicher Hyperthyreose geschützt werden. Es wäre demnach denkbar, daß sich ein Ausfall der mütterlichen Schilddrüse bei intakter fötaler Schilddrüsenhormonsynthese gering auf den Föt auswirkt und umgekehrt auch eine isolierte Schädigung der fötalen Schilddrüse geringe Folgen zeitigt. Erst eine gleichzeitige Störung beider Systeme würde ernstliche Auswirkungen nach sich ziehen. Nachdem jedoch gerade die Eiweißkomponenten des Blutes zwischen Mensch und Tier und zwischen den einzelnen Tierarten stark variieren, ist hier eine Verallgemeinerung zunächst gewagt. Andreoli und Robbins[4] stellten bei Elektrophoreseuntersuchungen in der Verteilung des Thyroxins auf die Eiweißkomponenten des Serums bei menschlichen Föten gegenüber Erwachsenen keine signifikanten Unterschiede fest.

Diskussion der in unserem Fall pathogenetisch in Betracht kommenden Faktoren

Kehren wir zur pathogenetischen Betrachtung unseres Falles zurück, so ergeben sich folgende Möglichkeiten für die Auslösung von konnataler Struma und Hypothyreose:

1) eine kindliche Hormonstoffwechselstörung als Folge der thyreostatischen Behandlung der Mutter während der Gravidität.

2) eine Schädigung durch endemische Kropfnoxen.

3) eine gestörte Thyroxinsynthese infolge genetischen Defekts.

Zu 1). Die Mutter des von uns beobachteten Kindes hatte schon vor der jetzigen Gravidität, dann in den ersten Schwangerschaftswochen, etwa bis zum Beginn des zweiten Monats, das Thyreostaticum Irenat eingenommen, dessen wirksamer Bestandteil Kaliumperchlorat ist, in einer Dosis von 400 mg täglich. Diese Dosis entspricht einer Erhaltungsdosis zur Dauerbehandlung der Hyperthyreose, während die Anfangsdosis wesentlich höher gewählt werden kann (600 bis 2000 mg pro die: Crooks und Wayne/26; Deglmann/30; Dörfler/31; Kark/72). Die thyreostatische Behandlung wurde anschließend mit Favistan, also Methylmerkaptoimidazol, in einer Gesamtdosis von 60 Tabletten, entsprechend 1,2 g Wirksubstanz, über 2 - 3 Monate weitergeführt. Die Einzelgaben wurden unregelmäßig, aber nicht mehr als 2 Tabletten im Tag, eingenommen. Für das genannte Medikament wird gegenüber einer Anfangsdosierung von 15 bis 60 mg pro die eine Dosis von 5 bis 20 mg pro die zur Dauerbehandlung als ausreichend angesehen (Davidson/28; Irwin und Mitarb./66; Klein und Wiedenmann/80). Die Schwangere erhielt somit während der ersten Monate der Gravidität eine vergleichsweise hoch dosierte thyreostatische Behandlung. Es ist außerdem zu berücksichtigen, daß sich bei der Patientin retrospektiv das Bestehen eines hyperthyreoten Krankheitsbildes in diesem Zeitraum nicht rekonstruieren ließ. Bei der eingehenden klinischen Untersuchung nach Beendigung der Gravidität war die Stoffwechsellage der Patientin euthyreot. Allerdings ergab die Radiojod-Stoffwechseluntersuchung eine Erhöhung der Jodspeicherwerte und der Konversionsrate, welche jedoch in Anbetracht des nicht signifikant erhöhten 48 Std.-Wertes für das proteingebundene J^{131} (Bansi/11) im Sinne einer Jodmangelstruma zu deuten war.

Kindliche Schäden infolge thyreostatischer Behandlung der Mutter während der Schwangerschaft sind relativ selten. In Tabelle I wurden alle Sammelveröffentlichungen über thyreostatische Behandlung bei Graviden wiedergegeben.

Es ist daraus zu ersehen, daß in 155 derartigen Fällen nur bei 6 Neugeborenen Struma bzw. hypothyreote Symptome beobachtet worden sind.

Die thyreostatische Behandlung war in den meisten der mitgeteilten Fälle

vor Beendigung der Schwangerschaft reduziert oder abgesetzt worden; Piper und Rosen/119, sowie Frazer und Fischer/41 betonen, daß dieser Vorsichtsmaßnahme bei ihren Fällen von kindlicher Schädigung (je einmal Hypothyreose bzw. Struma) nicht entsprochen worden war.
Tabelle II gibt eine Übersicht derjenigen in der Literatur mitgeteilten Schwangerschaften thyreostatisch behandelter Frauen, bei denen es zu hypothyreoten Symptomen oder Kropf des Neugeborenen gekommen war.
In Tabelle III wurden zur Gegenüberstellung Einzel- oder Serienbeobachtungen ebenfalls thyreostatisch behandelter Mütter, deren Kinder jedoch keine Anzeichen einer Stoffwechselstörung boten, gesammelt, soweit genaue Angaben über das therapeutische Vorgehen während der Schwangerschaft vorlagen.

Die Tabellen enthalten Angaben über die Art des verwandten Medikaments, die Gesamtdauer der während der Schwangerschaft durchgeführten Behandlung sowie die Behandlungsdauer mit verschieden hohen Dosierungen; ferner, um das therapeutische Verhalten gegen Ende der Schwangerschaft zu charakterisieren, über die Dauer einer eventuell vor der Geburt eingeschalteten Zeitspanne, während der therapeutisch auf die Anwendung antithyreoidaler Mittel verzichtet wurde, sowie über die zuletzt angewandte Dosierung. Unter Rubrik "Bemerkungen" wurden weitere, uns interessierende, während der Gravidität ergriffene Maßnahmen, wie Jod- oder Thyroxingaben, erwähnt und soweit möglich über die Schilddrüsenfunktion der Mutter während der Behandlung Angaben gemacht. Mit Rücksicht auf die Problematik einer diesbezüglichen Diagnosestellung während der Gravidität (während der Schwangerschaft sind die Werte von Grundumsatz, proteingebundenem Jod, Serumcholesterol und andere Laboratoriumswerte im Sinne einer leichten Hyperthyreose erhöht: Becker und Sudduth/14; Hoet, de Meyer und Doyen/62; Man und Mitarb./99, eine Tatsache, die nicht allgemein bekannt ist) haben wir jedoch die in den Berichten hierüber enthaltenen Angaben nur übernommen, soweit exakte Daten vorlagen. Der Einfachheit halber wurde für jedes Medikament eine Einteilung nach hoher, mittlerer und niedriger Dosierung getroffen. Bei der Feststellung dieser Dosierungsbereiche stützten wir uns auf die Angaben von Bansi/9; Douglas und Kennie/33; Gölkel-Engelhard/47; Hagen und Schürmeyer/54; Irwin und Mitarb./66 sowie Martini/102.

Wie der Vergleich von Tabelle II und III ergibt, ist die Gefahr angeborener Schilddrüsenstörungen nach Thyreostaticagaben im letzten Schwangerschaftsdrittel besonders groß. Nur bei drei der in Tabelle II aufgeführten 18 Fälle war die thyreostatische Behandlung vor Beendigung der Schwangerschaft abgebrochen worden, wobei in zweien dieser Fälle eine Jodbehandlung mit ins Spiel kam. In der Vergleichsgruppe der euthyreoten Neugeborenen hatten nur 10 von 25 Müttern bis zum Ende der Gravidität thyreostatische Behandlung, zudem in nie-

driger Dosierung, erhalten. Eine Beziehung zwischen Dauer und Dosierungshöhe einerseits und Ausgang der Schwangerschaft andererseits läßt sich beim Vergleich der beiden Tabellen nicht feststellen.

Bei näherer Betrachtung erscheint demnach für unsere Beobachtung ein direkter Zusammenhang zwischen der thyreostatischen Behandlung der Mutter, die ja im 4. Schwangerschaftsmonat beendet worden war, und der kindlichen Hypothyreose und Struma in Frage gestellt. Auch theoretische Erwägungen lassen an einem solchen Zusammenhang Zweifel aufkommen. Im Zeitpunkt des Absetzens der thyreostatischen Therapie im 4. Schwangerschaftsmonat stand die fötale Schilddrüse eben erst im Beginn ihrer Funktionsfähigkeit, so daß durch direkte medikamentöse Hemmwirkung kaum tiefgreifende Änderungen entstehen konnten.

Es ist die Frage, ob bei der Mutter unseres Patienten neben der eigentlichen Therapie nicht auch eine unbeabsichtigte thyreostatische Behandlung im Spiele war. Sie hatte jahrelang und auch während der letzten Gravidität regelmäßig 3 - 5 Spalt-Tabletten täglich eingenommen; in diesem Kombinationspräparat ist unter anderem Antipyrinsalicylat und Phenacetin enthalten. Eine strumigene Wirkung des Antipyrins im Rattenversuch wurde durch Coulaud[25] sowie Krüskemper und Marsch[87] festgestellt; bei seiner dem strumigenen Resorzin gleichenden Struktur könnten auch dem Phenacetin ähnliche Eigenschaften zukommen. Entsprechende Beobachtungen beim Menschen liegen allerdings nicht vor.

Zu 2). Es wurde an dieser Stelle schon erwähnt, daß in der Tübinger Umgebung Neugeborenenstrumen nicht selten auftreten, da es sich um ein - wenn auch nicht schweres - Kropfendemiegebiet handelt. Es ist nun bemerkenswert, daß bei unserer Patientin ein Schilddrüsenwachstum bald nach ihrem Zuzug in diese Gegend auffiel. Als alleinige Ursache für die schwere endokrine Störung des Neugeborenen kann man allerdings in diesem Fall die endemischen Kropfnoxen nicht ansprechen. Kretinismus ist beim Neugeborenen kaum je ausgeprägt, sondern entwickelt sich erst im Kleinkindesalter (De Quervain und Wegelin[123]). Zudem tritt Kretinismus gewöhnlich nur in Familien auf, die schon jahrzehntelang in einem endemischen Kropfgebiet ansässig waren. Immerhin können in unserem Fall endemische Kropfnoxen als Teilursache durchaus in Rechnung gestellt werden.

Zu 3). Als weitere Möglichkeit ist eine Jodfehlverwertungsstörung des Kindes in Betracht zu ziehen. Eine gewisse familiäre Häufung von Strumen - es sei an die ältere Schwester unseres Patienten erinnert, welche ebenfalls mit Struma und hypothyreoten Symptomen geboren wurde, sich allerdings später normal entwickelte - könnte im Sinne eines sporadischen Kretinismus ge-

deutet werden. Da für unseren Fall keine eingehenden Stoffwechselstudien durchgeführt werden konnten, ist diese Annahme weder zu belegen noch auszuschliessen. Als einziger pathogenetischer Faktor kommt eine kindliche Jodfehlverwertungsstörung jedoch deshalb nicht in Frage, weil in diesem Fall der Übertritt von mütterlichem Thyroxin die kompensatorische Ausbildung des kindlichen Myxödems während der Fötalzeit verhindert haben würde.

Abschließende Betrachtung

Die ungewöhnliche Symptomatik unseres Patienten ließe sich zwanglos aufgrund eines Zusammenwirkens aller genannten Faktoren erklären:

Die thyreostatische Behandlung vor allem mit Kaliumperchlorat konnte durch Jodverarmung des mütterlichen und kindlichen Organismus deren Empfindlichkeit gegenüber den endemischen Kropfnoxen erhöht haben; gleichzeitig mochte eine genetisch bedingte Unterwertigkeit der Schilddrüse bezüglich der Thyroxinsynthese die Strumenbildung bei der Mutter sowie die Entstehung von Hypothyreose und Kropf des Kindes begünstigen. Obschon bei diesem Fall die thyreostatische Behandlung der Mutter wegen ihrer kurzen Dauer während der Schwangerschaft zur Erklärung des kindlichen Myxödems nicht ausreicht, ergibt sich doch aus unserer Zusammenstellung der Literaturbeobachtungen, welche Beeinträchtigung des fötalen Hormonstoffwechsels die Anwendung antithyreoidaler Medikamente während der Gravidität darstellen kann. Diese Feststellung ist um so bedeutsamer, als selbst ein vorübergehender Schilddrüsenhormonmangel während der vorgeburtlichen Zeit die Möglichkeit irreversibler Schädigungen des Zentralnervensystems zur Folge hat.

ZUSAMMENFASSUNG

1) Es wird über einen Fall von konnatalem Myxödem mit Struma nach thyreostatischer Behandlung während der Gravidität berichtet.

2) Bei dem am 12. Lebenstag interkurrent verstorbenen Neugeborenen liessen die Vergrößerung der Schilddrüse und Hypophyse auf gesteigerte Aktivität schließen; als Krankheitsursache wurde daher eine Störung der Thyroxinsynthese angenommen.

3) Unter Beiziehung ähnlicher Fälle aus der Literatur werden die für die Ätiologie und Pathogenese der Schilddrüsenstoffwechselstörungen in Betracht kommenden Faktoren erörtert. Dabei finden diejenigen Fälle angeborener Schilddrüsenstörungen besondere Berücksichtigung, bei denen eine thyreostatische Behandlung während der Gravidität stattgefunden hatte.

4) Für die Erklärung des kindlichen Myxödems reichte in unserem Falle die Annahme einer durch antithyreoidale Behandlung bedingten Schilddrüsenstörung nicht aus. Es wurde daher ein Zusammenwirken verschiedener Faktoren angenommen.

ANHANG

Tabellen zum Text Seite 21 bis 23

TABELLE I

Therapeutisches Vorgehen verschiedener Autoren bei thyreostatischer Medikation während der Gravidität und beobachtete kindliche Schädigungen

(TU = Thiouracil; MTU = Methylthiouracil; PTU = Propylthiouracil; $KClO_4$ = Kaliumperchlorat; MIA = Mercaptoimidazol; MMIA = Methylmercaptoimidazol)

Autor	verabreichte thyreostatische Arznei	Besonderheiten des therapeutischen Vorgehens	Zahl der behandelten Schwangeren	Mißgeburten und Störungen der Gravidität	Konnatale Strumen oder hypothyreote Symptome	Bemerkungen
Astwood/6	meist PTU, selten MMA oder MA	während der 2. Hälfte der Gravidität meist nur Erhaltungsdosen gegeben	17	1 Abort 2 Frühgeburten	-	Mütter der beiden Frühgeburten während der ersten Schwangerschaftsmonate hyperthyreot
Lederer/90	Meist PTU, selten MTU oder Aminothiazol	während der letzten drei Schwangerschaftsmonate niedrige Dosierung	17	1 Frühgeburt	- Entwicklung der Kinder über längere Zeit verfolgt	-
Douglas und Kennie/33	MTU oder TU	Thyreostatische Behandlung wurde 1 Monat vor dem erwarteten Termin durch Jodtherapie ersetzt	14	3 Fehlgeburten	-	Wo es zur Fehlgeburt kam, war die thyreostatische Therapie noch nicht oder erst kurz begonnen worden
Piper und Rosen/119	MTU oder MMIA	Thyreostatische Behandlung wurde 1 1/2 bis 4 1/2 Monate vor dem erwarteten Termin abgesetzt	18 (16 entbunden)	4 Aborte 1 Totgeburt 1 Kind mit Gaumenspalte	1 Kind mit verzögerter Knochenkernentwicklung; später geistig retardiert	Die Mutter des Kindes mit verzögerter Knochenkernentwicklung hatte versehentlich MTU bis zur Geburt u. während Stillzeit genommen
MacGregor u. Goodwin/95	?	Vermeidung von Überdosierungen; zunehmende Reduktion der Dosen gegen Ende der Gravidität, Absetzen im letzten Monat	15	1 Totgeburt	-	-
Fraser und Fisher/41	?	Vermeidung von Überdosierungen	11	-	1 passagere Struma	Die Mutter des Kindes mit Struma hatte im letzten Schwangerschaftsmonat die doppelte Menge der Verordnung genommen
Crooks und Wayne/26	$KClO_4$	?	12	-	1 passagere Struma	-
Becker und Sudduth/14	PTU; in 1 Fall reine Jodbehandlung	kurze präoperative Behandlung mit Thyreostatica und Jod	8	1 Totgeburt	-	-
" "	PTU; in 2 Fällen reine Jod-Behandlung	konservativ	19	3 Aborte	2 Strumen (1 der Kinder sofort nach d. Geburt verst. 1 Hypothyreose mit bleibender Struma)	Mütter der Kinder mit konnat. Struma bzw. Hypothyr. waren während Grav. hypothyr. d. hohe Thyreostatika-Dosen
Bell/15	TU oder TU-Abkömmlinge	kurze, präoperative Behandlung mit Thyreostatica und Jod	16 (15 entbunden)	1 Abort 2 Frühgeburten (1 Totgeburt; 1 Kind kurz nach der Geburt verstorben 1 Kind unter d. Geburt verstorben 1 Kind (Sektio) nach 6 Std. verstorben	-	-
Lahey und Bartels/88	TU, PTU oder Thiobarbital	kurze präoperative Behandlung mit Thyreostatica und Jod	8	-	-	-

TABELLE II

Beispiele therapeutischen Vorgehens bei Anwendung thyreostatischer Medikamente während der Schwangerschaft in Fällen angeborener Strumen oder Hypothyreosen

(Abkürzungen der Medikamente u. Bezeichnung d. Dosiergg.: Thiouracil = TU; Methylthiouracil = MTU; Propylthiouracil = PTU; Methylmercaptoimidazol = MMIA)

	Thiouracil = TU	Methylthiouracil = MTU	Propylthiouracil = PTU	Methylmercaptoimidazol = MMIA
Hohe Dosierung (h.D.):	über 600 mg	über 300 mg	über 300 mg	über 30 mg
mittlere Dosierung (m.D.):	200 - 600 mg	100 - 300 mg	150 - 300 mg	15 - 30 mg
niedere Dosierung (n.D.):	unter 200 mg	unter 100 mg	unter 150 mg	unter 15 mg

Autor	Art des Medikaments	Gesamtdauer der Behandlg. während d. Gravidität	Dauer der thyreostat. Behandlung während der Gravidität mit: hoher Dosierg. h.D.	mittl. Dosierg. m.D.	nied. Dosierg. n.D.	Höhe der Dosierg. zur Zeit der Geb.	Zeitspanne zwischen Absetzen des Medikaments und Geburt	Stoffwechsellage der Mutter während Behandlg.	Bemerkungen	Auffällige Befunde am Neugeborenen
Aaron und Mitarb. /1	PTU	9 Mon.	9 Mon.	-	-	h.D	-	wahrsch. hypothyr	Mutter primär schilddrüsengesund	Kropf (Atemnot)
Bohm und Imholz/19	PTU MMIA	5 Mon.	2 Mon.	3 Mon.	-	h.D	-	?	-	Symptome der Hypothyreose
Davis und Forbes/29	TU	5 Mon.	-	-	5 Mon.	n.D.	-	?	im 6. Monat Tod d. Mutter aus unbekannter Ursache	Foet mit vergrößerter, entspeicherter Schilddrüse; kümmerlich entwickelt
Eaton/34	TU	7 1/2 Mon.	2 1/2 Mon.	1/2 Mon.	4 1/2 Mon.	n.D.	-	?	-	Struma. - Mit 3 Monaten Schilddrüse von normaler Größe; normale Entwicklung
Elphinstone/35	MTU	5 Mon.	5 Mon.	-	-	h.D.	-	?	-	Struma; eingedrückter Nasenrücken, Lethargie, niedrige Temperatur. - Mit 17 Monaten Schilddrüse von normaler Größe, keine Hypothyreose; geistige Entwicklung verzögert.
Hepner/58	PTU	9 Mon.	6 - 7 Mon.	-	2 - 3 Mon.	m.D.	-	?	-	Struma, langsame Pulsfrequenz, erniedrigte Serumcholesterolwerte, im EKG Niedervoltage
Hone und Magarey/63	TU	7 Mon.	-	4 Mon.	3 Mon.	n.D.	-	?	-	Struma, Hypothyreose
Keynes/77	MTU	9 Mon.	-	?	?	n.D.	-	?	Thyroxinbehandlung	Struma (Behinderung der Atmung), verzögerte Knochenkernentwicklung
Lund/94	MTU	9 Mon.	-	9 Mon.		n.D.	-	GU + 112 bis + 114	-	Struma, normale Knochenkernentwicklung
Man und Mitarb./99	PTU	2 1/2 Mon.	-	-	2 1/2 Mon.	-	6 1/2 Mon.	?	-	Kretinöses Aussehen
Molz/107	MTU	9 Mon.	-	9 Mon.	-	m.D.	-	?	-	Struma; am 3. Tag Tod des Kindes
Morris/109	MTU	6 Mon.	-	-	6 Mon.	n.D.	-	?	-	Palpable Schilddrüse, Inaktivität, verzögerte Knochenkernentwicklung. - Im Alter von 8 Monaten Retardierung der geistigen Entwicklung
Nagle u. Mitarb./111	PTU	2 Mon.	2 Mon.	-	-	-	2 1/2 Mon.	?	Jodbehandlg. ab m.V	Kropf (Erstickungsanfälle) - Normale Entwicklung
Piper und Rosen/119	MTU	9 Mon.	9 Mon.	-	-	h.D.	-	?	-	Knochenkernentwicklung verzögert. - Geistesschwäche
Rageth und Aeppli/124	TU	4 1/2 Mon.	-	-	4 1/2 Mon.	n.D.	-	?	-	Struma (Asphysie); nach 1/2 Std. Tod (Zwerchfellhernie)
Riley und Sclare/126	TU	7 1/2 Mon.	- Mon.	7 1/2 Mon.	-	-	3/4 Mon.	?	-	Struma, hypothyreotes Aussehen; im 13. Tag verstorben
Salm/128	MTU	9 Mon.	-	-	9 Mon.	n.D.	-	?	-	Totgeburt mit Struma; im Bauchraum viele kurz Adhäsionen
Saye und Mitarb./129	PTU	5 Mon.	5 Mon.	-	-	h.D.	-	GU + 11		Zwillinge. 1 Totgeburt, beide mit Struma

TABELLE III

Beispiele therapeutischen Vorgehens bei Anwendung thyreostatischer Medikamente während der Schwangerschaft in Fällen schilddrüsengesunder Kinder

(Abkürzungen der Medikamente u. Bezeichnung der Dosierungen: Thiouracil = TU Methylthiouracil = MTU Propylthiouracil = PTU Methylmercaptoimidazol = MMIA)

Hohe Dosierung (h.D.):	über 600 mg	über 300 mg	über 300 mg	über 30 mg
mittlere Dosierung (m.D.):	200 - 600 mg	100 - 300 mg	150 - 300 mg	15 - 30 mg
niedere Dosierung (n.D.):	unter 200 mg	unter 100 mg	unter 150 mg	unter 15 mg

Autor	Art des Medikaments	Gesamtdauer der Behandlg. während d. Gravidität	Dauer der thyreostat. Behandlung während der Gravidität mit: hoher Dosierg. h.D.	mittl. Dosierg. m.D.	nied. Dosierg. n.D.	Höhe der Dosierg. zur Zeit der Geb.	Zeitspanne zwischen Absetzen des Medikaments und Geburt	Stoffwechsellage der Mutter während Behandlg.	Bemerkungen	Auffällige Befunde am Neugeborenen
Caren/21	TU, PTU	5 3/4 Mon.	1 1/4 Mon.	4 1/2 Mon.	-	m.D.	-	?	-	Gesund
Hadorn/52	MTU	7 1/2 Mon.	1/2 Mon.	?	?	n.D.	-	?	-	Gesund
	MTU	3/4 Mon.	-	3/4 Mon.	-	-	5 1/2 Mon.	?	-	Gesund
	MTU	6 Mon.	-	-	6 Mon.	-	3 Mon.	?	-	Totgeburt, keine Struma, Meningocele
Man, Shaver u. Cocke/99	PTU	6 1/2 Mon.	5 1/2 Mon.	-	1 Mon.	n.D.	-	?	Jodbehandlung	Gesund
	PTU	9 Mon.	1 1/2 Mon.	-	7 1/2 Mon.	n.D.	-	?	Jodbehandlung	Gesund
	PTU	7 Mon.	-	-	7 Mon.	-	2 Mon.	?	Jodbehandlung	Gesund
	PTU	9 Mon.	-	-	9 Mon.	n.D.	-	?	Jodbehandlung	Gesund
Mussey, Haines und Ward/110	TU	1 Mon.	-	1 Mon.	-	-	8 Mon.	?	Mens II-III Jodbehandlung Mens III Schilddrüsen-Resektion	Gesund
Piper und Rosen/119	MTU	4 1/2 Mon.	4 1/2 Mon.	-	-	-	2 1/2 Mon.	?	-	Gesund
	MTU	3 1/2 Mon.	3 1/2 Mon.	-	-	-	4 1/2 Mon.	?	-	Gesund
	MTU	7 1/2 Mon.	7 1/2 Mon.	-	-	-	2 Mon.	?	-	Gesund
	MTU	2 Mon.	2 Mon.	-	-	-	5 1/2 Mon.	?	-	Gesund
	MTU	4 Mon.	4 Mon.	-	-	-	6 Mon.	?	-	Gesund
	MTU	4 1/2 Mon.	4 1/2 Mon.	-	-	-	5 1/2 Mon.	?	? -	Gesund
	MTU	7 1/2 Mon.	7 1/2 Mon.	-	-	-	1 1/2 Mon.	?	-	Totgeburt
	MMIA	4 1/2 Mon.	-	-	4 1/2 Mon.	-	4 1/2 Mon.	?	-	Gesund
	MMIA	4 1/2 Mon.	-	-	4 1/2 Mon.	-	4 1/2 Mon.	?	-	Gesund
	MMIA	1 Mon.	-	-	1 Mon.	-	8 Mon	?	-	Gesund
	MMIA	4 1/2 Mon.	-	-	4 1/2 Mon.	-	1 Mon.	?	-	Frühgeburt, Gaumenspalte
Reveno/125	PTU	4 1/2 Mon.	-	-	4 1/2 Mon.	n.D.	-	?	Mens IX Jodbehandlg.	Gesund
	PTU	8 Mon.	-	8 Mon.	-	n.D.	-	?	Mens IX Jodbehandlg.	Gesund
	TU, PTU	9 Mon.	-	-	9 Mon.	n.D.	-	?	Mens IX Jodbehandlg.	Gesund
Salm/128	MTU	9 Mon.	-	-	9 Mon.	n.D.	-	?	-	Gesund
Whitelaw/144	TU	3 3/4 Mon.	1/4 Mon.	3 1/2 Mon.	-	m.D.	-	?	-	Anencephale, nach 6 Std. verstorben Schilddrüse normal

LITERATURVERZEICHNIS

1) Aaron, H.H., Sneierson, S.J. und Siegel, E.: J. Amer. med. Ass. 159, 848 (1955)

2) Abels, H.: Münch. med. Wschr. 1911/II, 2532

3) D'Abreu, A.L. und Wood, B.S.B.: Arch. Dis. Childh. 25, 235 (1957)

4) Andreoli, M. und Robbins, J.: J. Clin. Invest. 41, 1070 (1962)

5) Astwood, E.B.: J. Amer. med. Ass. 122, 78 (1943)

6) Astwood, E.B.: J. Clin. Endocr. 11, 1045 (1951)

7) Astwood, E.B., Sullivan, J., Bissell, A. und Tyslowitz, R.: Endocrinology 32, 210 (1945)

8) Ball, K.B. und Morrison, B.: Proc. Roy. Soc. Med. 41, 195 (1948)

9) Bansi, H.W.: Med. Klin. 1951, 944

10) Bansi, H.W.: Krankheiten der Schilddrüse; in: Handbuch der Inneren Medizin 4. Aufl. Bd. VII/1, 457-923, Springer 1955

11) Bansi, H.W.: Mat. med. Nordmark XV/16, 1 (1963)

12) Barker, S.B.: J. of Endocr. 6, 137 (1949) ref. in Ber. allg. spez. Pathol. 9, 159 (1951)

13) Barnett, R.J.: Yale J. Biol. Med. 22, 313 (1950)

14) Becker, W.F. und Sudduth, P.G.: Ann. Surg. 149, 867 (1959)

15) Bell, G.O.: J. Amer. Med. Ass. 144, 1243 (1950)

16) Berger, M. und Nelken, S.: Presse Méd. 66, 62 (1958) ref. in: J. Amer. Med. Ass. 167, 406 (1958)

17) Bernhard, W.G., Grubin, H. und Scheller, G.A.: Arch. of Pathol. 60, 635 (1955)

18) Berry, J.: Lancet 1926/I, 269

19) Bohm, K. und Imholz, G.: Deutsch. med. Wschr. 1957/I, 846

20) Bontschoskaja, N.T.: Pédiatr. Nr. 2, 60 (1941) zit. nach: Zbl. ges. Kinderheilk. 39, 376 (1942)

21) Caren, R.: J. Clin. Endocr. 9, 903 (1949)

22) Chapmann, E.M., Corner, G.W., Robinson, D. und Evans, R.D.: J. Clin. Endocrin. 8, 717 (1948)

23) Chesney, A.M., Clawson, T.A. und Webster, B.: Bull. Hopk. Hosp. 43, 261, 287 und 291 (1928)

24) Clements, F.W. und Wishart, J.W.: Metabolism 5, 623 (1956)

25) Coulaud, E.: Rev. Tuberc. Paris, 5. Ser. 19, 583 (1955)

26) Crooks, J. und Wayne, E.J.: Lancet 1960, Nr. 7121, 401

27) Dailey, M.E. und Benson, R.C.: Surg. Gynec. and Obstetr. 94, 103 (1952)

28) Davidson, L.A.G.: Brit. med. J. 1953/II, 1300

29) Davis, L.J. und Forbes, W.: Lancet 1945/II, 740

30) Deglmann, H.: Die Medizinische 1958/II, 1403

31) Dörfler, R.: Med. Mschr. 1959, 703

32) Dunlop, D.M. und Rolland, C.F.: eig. Veröffentl.; zit. nach MacGregor, A.G., und Goodwin, J.F.: Lancet 1953/II, 89

33) Douglas, D. und Kennie, A.T.: Brit. Med. J. 1952/I, 1387

34) Eaton, J.C.: Lancet 1945/I, 171

35) Elphinstone, N.: Lancet 1953/I, 1281

36) Erdheim, J.: Ziegl. Beitr. pathol. Anat. 35, 365 (1904)

37) Eugster, J.: Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch. 13, 383 (1938)

38) Feldman, J.D.: Ber. allg. spez. Pathol. 11, 402 (1952)

39) Fischer, P.M.S.: S. Afr. med. J. 25, 217 (1951); zit. nach: Hoffmann, D. und Lindquist, B.: Klin. Mbl. Augenheilk 130, 296 (1957)

40) Föllmer, W.: Arch. Gynäk. 182, 281 (1952)

41) Frazer, R. und Fisher, H.J.: Lancet 1953/II, 89

42) Freiesleben, E. und Kjerulf-Jensen, K.: Nord. Med. 32, 2811 (1946/IV)

43) Frisk, R. und Josefsson, E.: Acta Med. Scand. Suppl. No. 196, 85 (1947)

44) Gardiner-Hil, H.: Lancet 1929/I, 120

45) Gelaso, J.P.: C.R. Acad. Sci. (Paris) 246, 168 (1958); zit. nach: Jost, A.: C.R. Soc. Biol. Paris 153/II, 1900 (1959)

46) Givner, J., Bruger, M. und Lowenstein, O.: Arch. Ophthal. 37, 211 (1947)

47) Gölkel-Engelhardt, A.: Med. Klin. 1954/I, 701

48) Goldsmith, E.D., Gordon, A.S. und Charipper, H.A.: Amer. J. Obstetr. Gynec. 49, 197 (1945)

49) Greer, M.A., Ettlinger, M.G. und Astwood, E.B.: J. Clin. Endocr. 9, 1069 (1949)

50) Griesbach, W.E.: Klin. Wschr. 1953, 926

51) Grumbach, M.M. und Werner, S.C.: J. Clin. Endocr. 16, 1392 (1956)

52) Hadorn, W.: Schweiz. med. Wschr. 1955, 659

53) Hagemann, U.: Virchows Arch. path. Anat. 327, 71 (1955)

54) Hagen und Schürmeyer: Med. Klin. 1947, 847

55) Hall, P.F. und Myant, N.B.: J. Physiol. 133, 181 (1956)

56) v.Harnack, G.A.: Arch. Kinderheilk. 146, 60 (1953)

57) Haubold, H.: Münch. med. Wschr. 1950, 329, 429

58) Hepner, W.R.: Amer. J. Obstetr. Gynec. 63, 869 (1952)

59) Hettche, H.O.: Ätiologie, Pathogenese und Prophylaxe der Struma. Lehmann, München 1954

60) Hill, A.L.: Arch. Ped. 50, 424 (1933)

61) Hodges, R.E., Hamilton, H.E. und Keettel, W.C.: Arch. int. Med. 90, 863 (1952)

62) Hoet, J.-P., De Meyer, R. und De Meyer-Doyen, L.: Helv. med. Acta 27/II, 178, (1960)

63) Hone, M. und Magarey, I.: Med. J. Austr. 1948/II, 525

64) Hoskins, L.C., Van Arsdel jr., P.P., und Williams, R.H.: Amer. J. Physiology 193, 509 (1958)

65) Hughes, A.M.: Endocrinology 34, 69 (1944)

66) Irwin, G.W., Van Wactor, H.D. und Norris, M.S.: J. Amer. med. Ass. 149, 1637 (1952)

67) Javert, C.T.: Amer. J. Obstet. Gynec. 39, 954 (1940)

68) Jones, G.E.S., Delfs, E. und Foote, E.C.: Endocrinology 38, 337 (1946)

69) Joseph, R., Canlorbe, P. und Job, J.C.: Les hypothyroidies par troubles congénitaux de l'hormonogénèse; in: Bamatter, F. und Mégevand, A.: 18. Congrès de l'Ass. Péd.Langue Franç. Genève 1961, Bd. 1, 1. Karger, Basel-New-York 1961.

70) Jost, A.: C.R. Soc. Biol. Paris 153/II, 1900 (1959)

71) Jost, A.: Rev. Suisse Zool. Genève 64, 821 (1957)

72) Kark, B.: Med. Klin. 1958/II, 1498

73) Kaufmann, G., Hurst, V. und Turner, C.W.: Endocrinology 43, 187 (1948)

74) Keller, W. und Wiskott, A.: Pathologie der Vorgeburtsperiode; in: Lehrbuch der Kinderheilkunde, 155 - 160; Thieme, Stuttgart 1961

75) Kena-Apajalakti, L.: Acta paediatr. Uppsala 7. Suppl. 2, 42 (1928)

76) Kennedy, T.H.: Nature (London) 150, 233 (1942)

77) Keynes, H.: J. Obstet. Gynecol. 59, 173 (1952)

78) Kibel, J.: Amer. J. Obstet. Gynec. 48, 553 (1944)

79) Klein, E.: Deutsch. med. Wschr. 1960/I, 314

80) Klein, E. und Wiedenmann, U.: Dtsch. med. Wschr. 1953, 877

81) Klein, E., Zimmermann, H. und Blank, H.: Schweiz. med. Wschr. 1959, 172, 198

82) Kloos, K. und Staemmler, H.-J.: Virchows Arch. path. Anat. 324, 285 (1953/54)

83) Koerner, K.A.: J. pediatr. 45, 464 (1954)

84) Korpássy, B.: Endokrinologie 26, 129 (1949)

85) Kracht, J. und Spaethe, M.: Virchows Arch. path. Anat. 323, 174 (1953)

86) Krementz, E.T., Hooper, R.G. und Kempson, R.L.: Surgery 41, 619 (1957)

87) Krüskemper, H.L. und Marsch, A.: Klin. Wschr. 1955, 285

88) Lahey, F.H. und Bartels, E.C.: Ann. Surg. 125, 572 (1947)

89) Lang, T.: Münch. med. Wschr. 1940/I, 150

90) Lederer, J.: Ann. Endocr. (Paris) 13, 697, 781 (1952)

91) Lelong, M., Joseph, R. Canlorbe, P., Job, J.C. und Plainfossé, B.: Arch. Franç. Pédiatr. 13, 341 (1956)

92) Lewis, I.C. und MacGregor, A.G.: Lancet 1957/I, 14

93) Lowrey, G.H., Aster, R.H., Carr, E.A., Ramon, G., Beierswaltes, W.H. und Spafford, N.R.: Amer. J. Dis. Childh. 96, 131 (1958)

94) Lund, J.: Ugeskr. Laeg. 112, 671 (1950)

95) MacGregor, A.G. und Goodwin, I.F.: Lancet 1953/II, 89

96) MacKenzie, C.G. und MacKenzie, J.B.: Endocrinology 32, 185 (1943)

97) Maillard, M.: C. R. Soc. Biol. Paris, 153/II, 1903 (1959)

98) Man, E.B., Heinemann, M., Johnson, C.E., Leary, D.C. und Peters, J.B.: J. Clin. Invest. 30, 137 (1951)

99) Man, E.B., Shaver, B.A. und Cocke, R.E.: Amer. J. Obstet. Gynec. 75, 728 (1958)

100) Margetts, B.M.: Proc. Roy. Soc. Med. 43, 8, 615 (1950), zit. nach Keynes, G.: J. Obstr. Gynaec. 59, 173 (1052)

101) Marine, D., Rosen, S.H. und Spark, C.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 32, 803 (1935); zit. nach Bansi, H.W.: Krankheiten d. Schild drüse in: Handb. d. Inn. Med. 4. Aufl. Bd.VII/1, 457-923, Springer 1955

102) Martini, P.: Dtsch. med. Wschr. 1950/II, 1109, 1187

103) Martius, G.: Arch. Gynäk. 182, 587 (1952/53)

104) McLaughlin jr., C.W. und McGoogan, L.S.: Amer. J. Obstet. Gynec. 45, 591 (1943)

105) Michel, R.: Données récentes sur la Physiologie des Hormones Thyroidiennes; in Bamatter, F. und Mégevand, A.: 18. Congrès Ass. Péd. Langue Franç. Genève 1961, Bd. 1,1. Karger, Basel-New-York 1961

106) Mickevič, M.S.: Dokl. Akad. Nauk. SSR N.S.70, 165 (1950); ref. in: Kongr. Zbl. ges. Inn. Med. 130, 175 (1951)

107) Molz, G.: Zbl. allg. Pathol. 94, 260 (1955/56)

108) Moran, T.J.: Arch. Pathol. 54, 213 (1952)

109) Morris, D.: Lancet 1953/I, 1284

110) Mussey, R.D., Haines, S.F. und Ward, E.: Amer. J. Obstet. Gynec. 55, 609 (1948)

111) Nagle, W.W., Hope, J.W. und Bongiovanne, A.M.: Radiology 68, 526 (1957)

112) Nikitowitsch, M. und Knobil, E.: J. Clin. Endocr. 15, 837 (1955)

113) Ober, K.G.: Virchows Arch. Pathol. Anat. 308, 720 (1942)

114) Osorio, C. und Myant, N.B.: Brit. med. Bull. 60, 159 (1960)

115) Parmelee, A.H., Allen, E., Stein, I.F. und Buxbaum, H.: Amer. J. Obstet. Gynec. 40, 145 (1940)

116) Penocchietti, M.: Arch. Ital. Anat. e Istol. pat. 3, 65 (1932); ref. in: Zbl. allg. Pathol. 56, 122 (1932/33)

117) Peterson, R.R. und Young, W.C.: Endocrinology 50, 218 (1952)

118) Petty, C.S. und Di Benedetto, R.L.: New Engl. J. Med. 256, 1103 (1957) ref. in: Ber. allg. spez. Pathol. 36, 304 (1958)

119) Piper, J. und Rosen, J.: Ugeskr. Laeg. 115, 1824 (1958)

120) Postel, S.: Endocrinology 60, 53 (1956)

121) Pots: Zbl. Gynäk. 78, 156 (1956)

122) Procházka, M.: Čs. Pediatr. 12, 1014 (1957); ref. aus: Zbl. ges. Kinderheilk. 65, 33 (1958)

123) De Quervain, F. und Wegelin, C.: Der endemische Kretinismus. Springer, Berlin und Wien 1936.

124) Rageth, S. und Aeppli, H.: Gynaecologia (Basel) 141, 214 (1956)

125) Reveno, W.S.: J. Clin. Endocr. 8, 866 (1948)

126) Riley, J.D. und Sclare, G.: Brit. med. J. 1957/I, 979

127) Russfield, A.B.: J. Clin. Endocr. 15, 1393 (1955)

128) Salm, R.: J. Obstet. Gynec. 61, 831 (1954)

129) Saye, E.B., Watt, C.H., Foushee, J.C. und Palmer, J.I.: J. Amer. med. Ass. 149, 1399 (1952)

130) Scharf, J.H., Förster, W. und Muscholl, E.: Naturwissenschaften 41, 146 (1954)

131) Schilder, T.: Virchows Arch. path. Anat. 203, 246 (1911)

132) Schultze, A.B. und Turner, C.W.: Mo. Agr. Exp. Sta., Rs. Bul. 1945, 392; zit. nach Kaufmann, G., Hurst, V. und Turner, C.W.: Endocrinology 43, 187 (1948)

133) Skelton, M.O. und Gans, B.: Ber. allg. spez. Path. 30, 393 (1956)

134) Sobel, E.H., Hamburgh, M. und Koblin, R.: Amer. J. Dis. Child. 100, 709 (1960/II)

135) Stanley, M.M.: J. Clin. Endocr. 9, 941 (1949)

136) Sutherland, J.M., Esselborn, V.M., Burkert, R.L., Skillman, T.B. und Benson, J.T.: New. Engl. J. Med. 263, 336 (1960)

137) Tanabe, H.: Beitr. path. Anat. 73, 415 (1925)

138) Taylor, S.: J. Clin. Endocr. 14, 1412 (1954)

139) Ukita, T.: Acta schol. med. Univ. Imp. Kioto 3, 287 (1919/20)

140) Vêrel, D.: Brit. med. J. 1949/I, 892

141) Warren, S. und Shpiner, L.P.: J. Amer. med. Ass. 109/I, 575 (1937)

142) Webster, R.C. und Young, W.C.: Anat. Rec. 101, 722 (1948)

143) Weiss, R.M. und Noback, C.R.: Endocrinology 45, 389 (1949)

144) Whitelaw, M.J.: J. Clin. Endocr. 7, 767 (1947)

145) Williams, R.H., Weinglass, A.R., Bissel, G.W. und Peters, J.P.: Endocrinology 34, 282 (1944)

146) Wolff, J. und Chaikoff, J.L.: J. Biol. Chem. (Baltimore) 174, 555 (1948)

147) Wolff, J. und Chaikoff, J.L.: Endocrinology 43, 174 (1948)

148) Yamazaki, E., Noguchi, A. und Slingerland, D.W.: J. Clin. Endocrin. 19, 11 (1959)

149) Zuckermann, R.: Frankf. Zschr. allg. Pathol. 14, 143 (1913)

Lebenslauf

Ich, Ragnhild Schempp, wurde am 7. 11. 1936 in Stuttgart als Tochter des Chirurgen Prof. Dr. med. Erich Schempp und seiner Ehefrau Gisela, geb. von Bergh, geboren. Nach Besuch des Mädchen-Gymnasiums in Schwäb. Gmünd und des Hölderlin-Gymnasiums für Mädchen in Stuttgart bestand ich 1956 das Abitur. Im Frühjahr desselben Jahres begann ich das Studium der Medizin an der Universität Tübingen. Im Anschluß an die ärztliche Vorprüfung im Sommer 1958 studierte ich zwei Semester an der Universität Freiburg, weiterhin in Tübingen, wo ich im Herbst 1962 das medizinische Staatsexamen ablegte. Im ersten Halbjahr 1963 stellte ich die vorliegende Promotionsarbeit fertig. Seit August 1963 stehe ich in der Ausbildung als Medizinalassistent, zunächst an der Chirurgischen Abteilung des Diakonissenkrankenhauses Stuttgart, jetzt an der Medizinischen Klinik der Universität Heidelberg unter Chefarzt Direktor Prof. Dr. Schettler.